Hormonale und medikamentös-chemische Sterilisierung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Robert Braster
Arzt aus Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Februar 1938.

Buchdruckerei Michael Krahl, Erlangen-Bruck
1938

1938/75

Dekan: Professor Dr. med. Richard Greving.
Referent: Professor Dr. med. R. Dyroff.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalts-Uebersicht.

Seite

Einleitung 4

A. Hormonale Sterilisierung.

I. Mit dem Corpus luteum-Hormon 5

1. Mit Graviden-Ovarien 6

2. Mit Corpus-luteum-Extrakten 9

II. Mit der interstitiellen Drüse 14

III. Mit dem Follikelhormon 16

1. Mit Progynon 17

2. Mit Placentarextrakten 19

IV. Mit dem gonadotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens (Prolan) 21

V. Mit Insulin und anderen Hormonen 24

VI. Die antihormonale Sterilisierung 28

B. Spermatoxische Sterilsierung.

C. Medikamentös-chemische Sterilisierung.

I. Mit Fettzerfallsprodukten 41

II. Mit Jod 42

III. Mit Diaethylin 42

IV. Mit Keimgiften 43

1. Alkohol 43

2. Coffein 44

3. Nikotin 45

4. Arsen 46

D. Anderweitige Sterilisierungsversuche.

I. Mit Vitamin E — freier Ernährung 46

II. Mit Cholin 47

III. Mit Serum 48

Zusammenfassung 49

Literaturverzeichnis 50

Lebenslauf 53

Dekan: Professor Dr. med. Richard Greving.
Referent: Professor Dr. med. R. Dyroff.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalts-Uebersicht.

	Seite
Einleitung	4
A. Hormonale Sterilisierung.	
I. Mit dem Corpus luteum-Hormon	5
1. Mit Graviden-Ovarien	6
2. Mit Corpus-luteum-Extrakten	9
II. Mit der interstitiellen Drüse	14
III. Mit dem Follikelhormon	16
1. Mit Progynon	17
2. Mit Placentarextrakten	19
IV. Mit dem gonadotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens (Prolan)	21
V. Mit Insulin und anderen Hormonen	24
VI. Die antihormonale Sterilisierung	28
B. Spermatoxische Sterilsierung.	
C. Medikamentös-chemische Sterilisierung.	
I. Mit Fettzerfallsprodukten	41
II. Mit Jod	42
III. Mit Diaethylin	42
IV. Mit Keimgiften	43
1. Alkohol	43
2. Coffein	44
3. Nikotin	45
4. Arsen	46
D. Anderweitige Sterilisierungsversuche.	
I. Mit Vitamin E — freier Ernährung	46
II. Mit Cholin	47
III. Mit Serum	48
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	50
Lebenslauf	53

Einleitung.

Es gibt zweifellos eine ganze Reihe von Erkrankungen, die eine Indikation zur temporären Sterilisierung darstellen. Ich nenne hier nur z. B. eine Lues oder eine Tuberkulose mit ausgesprochener Heilungstendenz oder bestimmte Herzerkrankungen, die eine Gravidität zeitweise als nicht geraten erscheinen lassen.

Die bisherigen Methoden der temporären Sterilisierung weisen jedoch noch verschiedene Nachteile auf. Die Operation mit ihren zwei Laparatomien ist nicht immer reversibel und auch die Röntgensterilisation hat infolge ihrer ungewissen Dosierung und Dauer und der dabei möglichen Keimschädigung einen gewissen Unsicherheitsfaktor. Einige andere Methoden, die verschiedentlich vorgeschlagen wurden, wie z. B. die operative Bildung einer doppelten, für Kohabitation und Menstruation getrennten Vagina oder eine allmonatliche Abrasio erscheinen mir zu abwegig um in diesem Rahmen zur Erörterung gezogen zu werden.

Deshalb rieten schon frühzeitig verschiedene Autoren zu biologischen Methoden und dazu waren vor allen Dingen die Erkenntnisse vom Hormonhaushalt des Körpers richtunggebend.

Zweck dieser Arbeit soll es nun sein den heutigen Stand der Forschung auf dem Gebiet der biologischen temporären Sterilisierung, soweit dies in der Literatur faßbar ist, darzustellen. Da es naturgemäß erhebliche Schwierigkeiten bereitet über ein Gebiet zu referieren, das noch derart im Streit der verschiedenen Meinungen und Theorien steht wie das der Endokrinologie, so habe ich mich im Allgemeinen an die neuesten Forschungser-

gebnisse gehalten wie sie in dem Sammelwerk der American Medical Assocation „Die Drüsen mit innerer Sekretion“ von 1937 dargestellt sind.

A. Hormonale Sterilisierung.

I. Mit dem Corpus luteum — Hormon.

Ueber die Physiologie des Corpus luteum ist heute folgendes bekannt:

In erster Linie ist es am Schwangerschaftsmechanismus beteiligt indem es das Endometrium in den, für die Eieinnistung wichtigen Zustand gesteigerter sekretorischer Aktivität versetzt. Es bereitet also den Uterus auf die Nidation vor. Doch auch im Menstruationscyklus spielt es eine gewisse Rolle indem es die prämenstruellen Phasen des Endometriums verursacht.

Von vielen Autoren (Beard, Prenant, Haberland u. a.) wird außerdem angenommen, daß das Corpus luteum die Ovulation hemmt und so für den normalen Ablauf der Gravidität sorgt.

Diese Tatsache nahm Haberlandt zum Ausgangspunkt seiner Erwägungen. Sein Gedankengang ist folgender: Wenn das Corpus luteum in den Zeiten, in denen es physiologisch vorhanden ist, die Ovolation verhindert, so müßte durch Corpus luteumeinwirkung außerhalb dieser Zeiten die Ovulation ebenfalls aufzuhalten und so eine Sterilität zu erreichen sein.

Leider fielen die Versuche Haberlandts in eine Zeit, in der es noch nicht gelungen war das reine Corpus luteum Hormon darzustellen. Er und die meisten Autoren, die seine Versuche aufgriffen, implantierten meist die ganzen Ovarien gravider Tiere oder verwendeten Extrakte aus dem gelben Körper, die natürlich schon infolge ihrer Unreinheit unsicher in der Wirkung waren.

1. Transplantationsversuche.

In einer Versuchsreihe implantierte Haberlandt die ganzen Ovarien bestimmt gravider Kaninchen unter die Rückenhaut nichtschwangerer Versuchstiere. Trotz mehrmaliger Belegakte mit zeugungsfähigen Männchen nach 1—4 wöchiger Isolierung (bei Meerschweinchen 2—4 Wochen) trat keine Gravidität ein. Er erreichte bei den so behandelten Tieren eine Sterilität von $1^1/_2$—3 Monaten Dauer, während welcher Zeit sie 14—21 mal erfolglos belegt worden waren. Nach Ablauf dieser Zeit konzipierten sie normal und warfen gesunde Junge. Nach erfolgtem Wurf wurden die Transplantate histologisch untersucht. 1—10 Monate nach der Verpflanzung fanden sich fast nur noch interstitielle Zellen, während Corpora lutea nicht mehr nachzuweisen waren. Eine histologische Untersuchung der eigenen Ovarien der Versuchstiere, die natürlich im Vordergrunde des Interesse stünde, konnte während der Sterilität nicht vorgenommen werden.

Auch Frizzi implantierte die Ovarien gravider Kaninchen nach sorgfältigster Auswahl seiner Versuchstiere. Obwohl er nie eine gute Einheilung seiner Transplantate erzielte, so konnte er doch eine kurzdauernde Sterilität der Kaninchen beobachten. Die histologische Untersuchung der verpflanzten Ovarien zeigte ebenfalls das Fehlen der Corpora lutea aber im Gegensatz zu Haberlandt fand er auch das interstitielle Gewebe nur in sehr geringem Maße erhalten. Er läßt daher die Frage offen, ob seine erreichte Sterilität hormonal oder toxisch bedingt ist.

Cabiglio erzielte bei 3 von 8 Kaninchen eine Unfruchtbarkeit nach Ovarialverpflanzung. Histologisch fand er in den Transplantaten zentrale Nekrosen und in der Peripherie interstitielles Gewebe. Er erklärt daher die Sterilität als toxisch bedingt zumal auch die Ovarien der sterilen Tiere histologische keinerlei Besonderheiten zeigten.

Horneffer und Meyerhoff bestreiten überhaupt die Möglichkeit der Einheilung eines derartigen Transplantates denn sie beobachteten bei ihren Versuchen einen hormonalen Einfluß nur in den ersten Tagen nach der

Verpflanzung, also während der Resorption des Transplantates. Von 16 weißen Mäusen, denen sie in 8 tägigen Intervallen achtmal nacheinander je ein Gravidenovar in den Oberschenkel implantierten, wurden 9 Tiere während der Behandlung trächtig, während 5 dauernd steril blieben. 2 Tiere gingen ein. Von den 9 Tieren kam es allerdings bei einigen erst nach mehrwöchigem (bis 5 Wochen) Beisammensein mit den Männchen zu einer Graviditat. Die Verfasser betonen zwar, daß eine derartige Sterilität bei weißen Mäusen häufig vorkommt, bestreiten aber die Möglichkeit einer hormonalen Sterilisierung nicht, wenn sie auch Haberlandts Erfolge bezweifeln.

In einer großen Versuchsreihe implantierte Krämer 37 Mäusen subkutan oder intraperitoneal die Ovarien gravider Mäuse. Bei 14 Tieren dieser Versuchsgruppe wurden die Brunftverhältnisse durch Scheidenabstriche und bei den übrigen 23 nach Zugabe des Männchens 4 Wochen nach der Verpflanzung studiert. Von den 14 erstgenannten Tieren zeigten 10 keinerlei Veränderung des Brunftcyklus, bei 2 konnte eine verlängerte Diöstrusphase und bei den restlichen 2 anderweitig veränderte Brunftphasen festgestellt werden. Die übrigen 23 Tiere ließen keine Aenderung der Ovarialfunktion erkennen, erst nach Zugabe des Männchens konnten eine oder mehrere Diöstrusphasen, wohl als Folge der Begattung, beobachtet werden. Eine Sterilität von der Dauer, die Haberlandt angibt, konnte Krämer bei keinem Tier nachweisen.

Bei 18 Tieren waren 50—103 Tage post operationem keinerlei Reste der verpflanzten Ovarien mehr zu finden während bei den übrigen Tieren die Transplantate völliger oder teilweiser Nekrose anheimgefallen waren. Einigemale wurden im Zentrum der Transplantatreste feingranulierte, polyedrische Zellen gefunden ähnlich den Luteinzellen. Nur in einem Fall war das verpflanzte Ovar nach 100 Tagen noch gut erhalten und auffällig vergrößert. In ihm fand Krämer zum größten Teil normale Granulosa und größere, feingranulierte Zellen, die jedenfalls den vergrößerten Haberlandt'schen Luteinzellen ent-

sprechen. Die eigenen Ovarien der Versuchstiere waren in allen Fällen völlig normal.

In einer weiteren Versuchsgruppe injizierte Haberlandt weiblichen Kaninchen Ovarialopton nach Abderhalden. Ich erwähne diese Versuche an dieser Stelle weil es sich bei diesem Präparat nicht um einen reinen Corpus luteum-Extrakt, sondern um einen Organextrakt aus dem ganzen Ovar trächtiger Kühe handelt (auf Veranlassung Haberlandts von E. Merck in Darmstadt hergestellt).

In einem Vorversuch erhielten zunächst Kontrolltiere ein entsprechendes Eierstockspräparat, aus den Ovarien nichtträchtiger Kühe hergestellt, injiziert, wobei keine Sterilität erzielt werden konnte. Gleichzeitig suchte Haberlandt damit die Behauptung zu entkräften, die Tiere würden nur infolge einer unspezifischen, toxischen Schädigung die Belegung verweigern. Nach 2—4½wöchiger subkutanen Injektionsbehandlung mit Ovarialopton (täglich mehrere Ampullen, 0,06 g in 1 ccm Wasser) ließen die Tiere das Männchen anfangs überhaupt nicht zu. Nach Abklingen dieses ersten Stadiums konnten die Tiere zwar besprungen werden, blieben jedoch steril. Im dritten Stadium endlich fand zwar eine Befruchtung statt, die Jungenzahl blieb aber auffallend klein, eine Tatsache, in der Haberlandt das Abklingen der Ovulationshemmung sieht.

Die histologische Untersuchung der Ovarien dieser Tiere nach erfolgtem Wurf ergab das völlige Fehlen von mittleren und größeren Follikeln. Diese Tatsache erklärt Haberlandt als Folge einer Ueberdosierung, da nach seinen Erfahrungen das Corpus luteum graviditatis beim Kaninchen und Meerschweinchen nur die Follikelberstung verhindert, eine Ansicht, der sich auch Mahnert u. a. anschlossen.

Auch bei Verfütterung eines entsprechenden Ovarialtrockenpulvers an weiße Mäuse (0,1—0,5 g pro die) erreichte Haberlandt eine Sterilität von 1—3½ Monaten Dauer. (Der Zyklus bei der weißen Maus dauert nach Aschheim und Zondeck 6—8 Tage.) Allerdings blie-

ben bei diesen Versuchen einige Tiere dauernd steril, was Haberlandt als Folge einer Ueberdosierung wertet. Auch sollten diese peroalen Versuche den Beweis erbringen, daß eine unspezifische, proteinogene Schädigung nicht für die erreichte Unfruchtbarkeit verantwortlich zu machen ist.

2. Mit Corpus luteum — Extrakten.

Knaus griff als einer der ersten die Versuche Haberlandts auf. Er injizierte weißen Ratten subkutan einen Extrakt, den er aus den Corpora lutea von trächtigen, zum Teil auch von nicht trächtigen Kühen gewann. Dabei blieben 3 von seinen 4 Versuchstieren auf die Dauer von 3 Wochen steril. Die abnorm hohe Jungenzahl, die er beim nächsten Wurf der Tiere beobachten konnte, könnte auf die geringe Wirksamkeit seines Präparates zurückgeführt werden, wenn man mit Haberlandt annimmt, daß die Follikel unter der Wirkung der Behandlung nur am Bersten verhindert waren und beim nächsten Deckakt mit den Follikeln des neuen Zyklus sprangen. Im übrigen ist die Versuchsreihe viel zu klein und die Dauer der Sterilität viel zu kurz, als daß sie ernstlich als solche bezeichnet werden könnte.

Kennedy injizierte Kaninchen intravenös einen sehr unreinen Corpus luteum Extrakt von Kühen, dabei beobachtete er zwar anfangs eine Ovulationshemmung, später jedoch Degenerationserscheinungen am Ovar (Bindegewebswucherung im Stroma, Verminderung der Follikelzahl und Bildung abnormer Follikel) und an den parenchymatösen Organen. Die Wirkung war also jedenfalls eine toxische.

Papnicolaou injizierte Meerschweinchen subkutan einen öligen Corpus luteum-Extrakt. Für die Dauer der Behandlung fand er eine Hinausschiebung der Brunst. In den Ovarien der Versuchstiere wurde dabei das völlige Fehlen von Corpora lutea und jeder Ovulation beobachtet.

Imparato verwendete subkutan einen Alkohol-Aetherextrakt des Corpus luteum bei Meerschweinchen. In ver-

schiedenen Versuchsgruppen verabreichte er verschieden hohe Dosen (1—3 ccm Extrakt täglich 14 Tage hindurch). Eine sichere Sterilität konnte er damit nie erreichen. Histologisch zeigten die Ovarien der Tiere das völlige Fehlen von reifen Follikeln, außerdem zum Teil cystische, eilose Follikel. Von 12 Rattenweibchen gelang es ihm jedoch bei 11 mit oben erwähnter Methode eine Sterilität von 3—10 Wochen Dauer zu erzielen. Ueber die Methode äußert er sich übereinstimmend mit Lambert und Biedl, daß langdauernde subkutane Applikation im Gegensatz zur intravenösen Behandlung unschädlich sei.

Graber und Cowles bestätigten bei Verwendung eines durch Extraktion der frischen Gelbkörper mit salzsaurem Alkohol gewonnenen Präparates die hemmende Wirkung des Corpus luteum auf die Ovulation.

Mahnert verabreichte 15 weiblichen Kaninchen 2 Tage hindurch 0,48—0,60 g ölig gelösten Corpus luteum-Extrakt. Nach Knaus genügen 0,24 g Lipoidsubstanz pro kg Kaninchen für eine volle Corpus luteum-Wirkung. Nach Zugabe des Bockes tötete Mahnert 8 Tiere und untersuchte die Ovarien histologisch. Dabei konnte er feststellen, daß bei 7 davon der Follikelsprung ausgeblieben war. Von 4 am Leben gelassenen Tieren wurde keines gravide.

Gley injizierte das von toxischen Substanzen befreite Corpus luteum — Hormon Ratten längere Zeit subkutan. Am Scheidenabstrich stellte er eine ähnliche Zyklusaufhebung wie während der Trächtigkeit fest. Die histologische Untersuchung der Ovarien ergab nur kleine und mittlere Follikel mit stark veränderten Eizellen und luteinisierten Thekazellen sowie zahlreiche gelbe Körper, d. h. also eine verlangsamte Follikelreifung und verminderte Follikulinbildung, denn auch Uterus und Vagina der Tiere ähnelten denen kastrierter Weibchen. Später injizierte er einen besonders hergestellten Corpus luteum-Extrakt vom Schwein („Luteocrinin") weiblichen Ratten subkutan in Mengen, die etwa 3—5 g frischem Gelbkörper entsprachen. Es gelang ihm auf diese Weise die Brunft

in Wegfall zu bringen und bei Abbrechung der Versuche wieder Oestrus hervorzurufen.

Auch Biedl war es bereits vorher gelungen durch Injektion von Gelbkörperextrakten bei Ratten ein völliges Sistieren der östrischen Zyklus oder wenigstens eine Restriktion bis zum Proöstrus zu erreichen.

Neaslund injizierte in einer Versuchsgruppe 14 Kaninchen und 12 weißen Mäusen intramuskulär und subkutan einen Corpus luteum-Extrakt von Kühen. Er konnte beobachten, daß tatsächlich größere Mengen des Extraktes eine Gravidität verhindern können. Nach der Begattung ausgeführte Injektionen blieben ohne Einfluß. In einer weiteren Versuchsreihe suchte er das Ovar selbst zur Corpus luteum-Bildung anzuregen indem er Kaninchenweibchen von vasektomierten Männchen „steril" begatten ließ, von der Ueberzeugung ausgehend, daß beim Kaninchen das Bersten der Follikel nicht spontan, sondern nur bei Annäherung des Männchens erfolge. Bei den 2—7 Tage post cohabitationem vorgenommenen Sektionen zeigten sich regelmäßig frische Corpora lutea in den Ovarien. Auch eine kurzdauernde Sterilität konnte Naeslund bei derart behandelten Tieren beobachten.

Sakkaroff und Pavlenkow injizierten Ratten und Meerschweinchen Corpus luteum-Extrakte aus Ovarien trächtiger Tiere und konnten dabei, nach Beendigung der Behandlung ebenfalls eine kurzdauernde Sterilität (längstens $2^1/_2$ Monate) feststellen. In den Ovarien fanden sie bei ihren Versuchstieren degenerative Veränderungen an den Follikeln.

Macht, Stickel und Seckinger beobachteten bei Meerschweinchen bei subkutaner Injektionsbehandlung eine Verkürzung der Brunst auf die Hälfte der normalen Zeit und eine Verlängerung des Diöstrus auf das 2—3fache. Mikroskopisch fanden sie eine Abnahme der Anzahl reifender Follikel und atretische Follikel.

Cotte und Pallot implantierten weiblichen Ratten subkutan frische menschliche Corpora lutea, die frühestens am 15. Tag nach Beginn der letzten Menstruation

bei Operationen gewonnen wurden. Auch sie konnten bei ihren Versuchstieren verlängerten, abgeschwächten Oestrus feststellen.

Auch Candela beobachtete bei Meerschweinchen nach Injektionsbehandlung mit Corpus luteum-Extrakt Verzögerung des Oestrus und Verlängerung des Proöstrus. Weiterhin konnte er histologisch eine Hinderung der Follikelreifung und -berstung sowie verlangsamte Entwicklung des Genitalschlauches feststellen.

Ferner bestätigen Hisaw, Meyer und Weichert auf Grund ihrer Versuche, daß bei weißen Ratten mit subkutanen Injektionen von Corpus luteum-Extrakt vom Schwein Eireifung und Oestrus zu unterdrücken seien.

Haterius und Pfiffner dagegen konnten bei Behandlung von Ratten mit Corpus luteum-Extrakt vom Schwein nur eine Verlängerung des Diöstrus feststellen.

Auch Krämer, dessen Versuche mit Ovarialverpflanzung bereits vorher Erwähnung fanden, prüfte die Wirkung des reinen Corpus luteum. Er implantierte 25 weißen Mäusen 4 Wochen lang jeden 2. Tag 0,2 g frischen Gelbkörper von Kühen, die sich im 2.—8. Trächtigkeitsmonat befanden. Von 8 Tieren, die in Beobachtung blieben, die übrigen Tiere fielen wegen Erkrankung oder Verendung aus, zeigte keines eine Sterilität im Sinne Haberlandts, obwohl bei 5 Tieren zunächst im Laufe der Behandlung die Brunft ausblieb. 4 Mäuse wurden sofort nach Aussetzen der Behandlung gravid, nachdem ihnen ein Zuchtmännchen zugegeben wurde. Die histologische Untersuchung der Ovarien der restlichen 4 Tiere zeigte das physiologische Bild des Intervalls oder Metöstrus.

So sehr einerseits theoretisch die Möglichkeit der hormonalen Sterilisierung durch den Corpus luteum-Wirkstoff einleuchtet, so müssen doch die außerordentlichen Schwierigkeiten zugegeben werden, die der Nachahmung eines derart komplizierten Vorganges, den die Ovulationshemmung während der Gravidität darstellt, im Wege stehen. An dieser Tatsache dürften auch viele Versuche geschei-

tert sein und deshalb wird hier lediglich die Versuchsmethodik den Ausschlag für den Erfolg geben. Daß Transplantationsversuche erst recht beim Menschen wenig Aussicht auf Erfolg haben, liegt in Anbetracht der geringen Einheilungstendenz derartiger Organe beim Tier nahe. Ebenso leuchtet wohl ein, daß bei derartigen Versuchen neben dem hormonalen auch ein toxischer Faktor eine gewichtige Rolle spielt, obwohl diesem nicht das Gewicht beigemessen werden kann, das ihm manche Autoren zulegen (Cabiglio, Greil). Daß dieser unspezifische Anteil zweifellos eine gewisse Rolle spielt, zeigen die Versuche von Motta und Panizza, denen eine Sterilisierung weiblicher Tiere mit Hoden-, Nebennieren- und Leberimplantationen gelang, also jedenfalls mit nicht spezifisch wirkenden Drüsen. Motta nimmt dabei an, daß die in den Kreislauf gelangenden Eiweißabbauprodukte eine Störung im humoral-chemischen Gleichgewicht und damit eine Herabsetzung der Libido verursachen. Auch Malinin bejaht die unspezifische Wirkung und schreibt sie wie Greil biochemischen Stoffwechselvorgängen und der Wirkung von „Autocytatotoxinen“ zu. Die Frage jedoch, ob der toxische Eiweißanteil allein für eine Sterilität verantwortlich gemacht werden kann, ist nach den Versuchen Haberlandts, Papanicolaous und Krämers, denen mit unspezifischen Drüsen nie eine Sterilisierung gelang, noch nicht entschieden. Die Abgrenzung des hormonalen Faktors gegen den toxischen trifft Köhler folgendermaßen:

Der Effekt bei allen Implantationen zerfällt in zwei Faktoren: 1. den spezifischen, solange die Drüse noch funktioniert, und 2. den unspezifischen, nach Eiweißzerfall.

Nach diesen Erwägungen erscheint es selbstverständlich, daß den Injektions- und Fütterungsversuchen von Anfang an mehr Erfolge beschieden waren. Doch auch dabei konnten die meisten Autoren Degenerationserscheinungen am follikulären Apparat des Ovars und zum Teil auch an den übrigen parenchymatösen Organen des Körpers, die für eine Allgemeinschädigung sprachen, feststellen. Es steht dabei allerdings die Frage noch offen,

inwieweit diese Erscheinungen auf die bereits eingangs erwähnte Unreinheit der verwendeten Präparate zurückzuführen ist. Solange diese Schädigungen nicht ausgeschaltet werden können, kommt jedenfalls eine Verwendung derartiger Präparate beim Menschen nicht in Frage und es blieben Versuchsergebnisse abzuwarten mit dem von Corner und Allen chemisch rein hergestellten Corpus luteum-Hormon „Progestin". Haberlandts Ankündigung, er würde 1931 in kürzester Zeit ein für den Menschen geeignetes Präparat „Infecundin" auf den Markt bringen, schien etwas verfrüht, wenngleich man nicht, wie Clauberg, die Erfolgsaussichten derartiger Mittel überhaupt abstreiten darf.

II. Mit der interstitiellen Drüse.

Limon brachte 1901 zum erstenmal Veröffentlichungen über die „interstitielle Drüse". Er verstand darunter eine besondere Zellart, die, nach Waldeyer und His im Parenchym des Ovars vorkommt und die durch ihren Gehalt an Fettkörnchen gekennzeichnet ist. Viele Autoren schreiben diesem Gewebe innersekretorische Funktion zu. Wintz, Aschner, Seitz u. a. glaubten diese Drüse auch beim Menschen vorhanden. Haberlandt nimmt nun, anknüpfend an diese Erwägungen an, daß nach Rückbildung des Corpus luteum im späteren Stadium der Schwangerschaft, die inzwischen hypertrophierten interstitiellen Zellen die innersekretorische Aufgabe des Corpus luteum übernehmen.

Auf Grund dieser Annahme untersuchte er die von ihm implantierten Ovarien nach seinen im vorhergehenden Kapitel bereits erwähnten Versuchen mit dem Corpus luteum und fand, daß nach einiger Zeit das ganze Transplantat nur noch aus interstitiellen Zellen bestand, die er für die überdauernde Sterilität seiner Versuchstiere verantwortlich machte.

Krämer, der auf Grund eigener Versuche die Existenz der interstitiellen Drüse bestreitet, implantierte 14 weiblichen Mäusen vier Wochen lang jeden 2. Tag die,

der interstitiellen Drüse entsprechenden Stücke aus den Ovarien trächtiger Kühe. Er fand dabei keinerlei Einwirkung im Sinne einer Ovulationshemmung. Er kommt daher zu dem Schluß: Die interstitiellen Zellen liefern keine Inkrete, die die Ovulation hindern.

Die Mehrzahl der neueren Forscher, die sich mit der Frage der Existenz der interstitiellen Drüse befaßten, verneinten deren innersekreteriale Bedeutung.

Robert Meyer, der wohl über das umfangreichste histologische Untersuchungsmaterial verfügt, kommt zu einem entschieden ablehnenden Ergebnis. Er sieht in den interstitiellen Zellen lediglich zurückgebildete, teils kernlose Zellüberreste, deren Lipoidgehalt keineswegs eine Funktion beweist zumal gerade in den Zeiten der „Funktion", vor der Menstruation und während der Gravidität, der Lipoidgehalt geringer wird. Meyer läßt die Frage offen, ob die Zwischengewebszellen nicht der Nahrungsmittelspeicher für das heranwachsende Corpus luteum darstellen.

Stieve gelangt ebenfalls auf Grund eingehender Untersuchungen zu dem Schluß: „Das geschlechtsspezifische Inkret wird von den Geschlechtszellen selbst und nicht vom Zwischengewebe abgesondert".

Auch Greil bestreitet die Inkretion des interstitiellen Apparates und behauptet, die Zunahme der Thekaluteinzellen bei den Haberlandt'schen Versuchen beruhe lediglich auf raschem Wachstum infolge des enormen Futterangebotes durch die hochwertigen Autolysate, die bei der Destruktion des generativen Apparates entstehen. Er sieht also darin nur einen Stoffwechselvorgang.

Wenn auch der Frage der Sterilisierung mit der interstitiellen Eierstockdrüse praktisch wenig Bedeutung zukommt, so spielt doch die Hypothese von der Inkretion des interstitiellen Apprates in der Beurteilung der Haberlandt'schen Versuche eine gewisse Rolle. Obwohl die Ausführungen Robert Meyers zeitlich vor die ersten

Veröffentlichungen Haberlandts fielen, so sind sie jedoch trotz ihrer gegenteiligen Anschauungen eine durchaus einleuchtende Erklärung für die Untersuchungsergebnisse Haberlandts. Denn die von letzterem beobachtete enorme Zunahme des interstitiellen Gewebes in seinen Transplantaten ist letzten Endes doch nichts anderes als ein Zeichen für den vermehrten Zellzerfall des empfindlichen generativen Apparates. Die „interstitielle Drüse" jedoch ist wohl nur ein bedeutungsloser Zellhaufen, der die letzten Ueberreste des rückgebildeten Follikels darstellt.

III. Mit dem Follikelhormon.

Dem Follikelhormon kommt in dem gesamten Gestationsvorgang des weiblichen Organismus eine überragende Rolle zu. Es wird als Wachstumshormon nicht allein für die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich gemacht, sondern spielt auch im Menstruationscyklus als Urheber der Proliferationsphase des Endometriums eine gewichtige Rolle. Aber auch auf die Sekretionsphase des Uterus bleibt es nicht ohne Einfluß, denn nach neueren Versuchsergebnissen ist man zu der Ueberzeugung gelangt, daß das Follikelhormon des Ovars den Hypophysenvorderlappen zur Sekretion des Luteinisierungshormones anregt. Dieses Luteinisierungshormon des HVL. steuert nun die Bildung des Corpus luteum-Hormones, welches wiederum die Sekretionsphase des Endometriums verursacht.

Außerdem hat das Follikelhormon einen Einfluß auf das Sexualzentrum in Zwischenhirn, welches auf nervösem Wege die Sekretion des follikulotropen Hormones des HVL. in der Weise steuert, daß gesteigerte Follikelhormonzufuhr auf diesem Wege die Sekretion des follikulotropen A-Faktors des HVL. drosselt.

Die überragende Rolle, die dem Follikelhormon im normalen Cyklusablauf zukommt, spielt es zweifellos auch während der Gravidität, wenngleich sein Einfluß dabei noch wenig erforscht ist. Jedenfalls ist es gelungen das Follikelhormon während der Gravidität im Harn, im Blut,

in der Amnionflüssigkeit, in der Nabelschnur und nicht zuletzt in der Placenta nachzuweisen. Man nimmt überhaupt heute allgemein an, daß die Placenta mit dem Fortschritt der Gravidität die Funktion der Hormonsekretion übernimmt, da nach Waldstein die Hormonsekretion nach Ovarektomien bei Frühgraviden nicht abnimmt.

1. Mit Progynon.

Hauptstein beobachtete, daß große Dosen Progynon (14 mal 50 oder 100 ME) eine Schädigung des Follikelapparates hervorrufen, die sich in einer Entwicklungshemmung der Follikel und dem Fehlen von Corpora lutea äußert. Da nun die Corpora lutea für die deziduale Umwandlung der Uterusschleimheit verantwortlich zu machen sind, so wäre beim Fehlen derselben die normale Eieinnistung verhindert und damit eine Sterilität erreicht. (Clauberg).

Von 10 weiblichen Mäusen, die 14 Tage lang täglich 100 ME Progynon injiziert erhielten und denen nach Abschluß dieser Behandlung der Bock zugesetzt wurde, blieben 7 steril. Da aber auch von 10 unbehandelten Kontrolltieren 2 ohne ersichtlichen Grund steril blieben, glaubt Hauptstein nicht den Schluß ziehen zu dürfen, diese Sterilität sei durch die Behandlung bedingt. Bei bereits länger vorbehandelten Tieren (8 mal 2 ME) konnte er, übereinstimmend mit Scharrer und Scherer, eine 100%ige Sterilität feststellen.

Lange konnte dagegen selbst bei Behandlung mit großen Follikelhormondosen bei Mäusen lediglich eine Verlängerung des Oestrus, nie aber eine sichere Sterilisierung beobachten.

Auch Mahnert kam bei seinen Versuchen mit Follikulin bei Kaninchen zu völlig negativen Ergebnissen in bezug auf eine Sterilisierung.

Maino beobachtete, daß hohe Dosen Follikelhormon während der Schwangerschaft zu jeder Zeit degenerative Erscheinungen an der Uteruswand hervorrufen, die sich in starker Hyperämie mit nachfolgender Thrombose und

Gefäßruptur äußerten und die schließlich mit der Abhebung der Placenta und dem Fruchttod endeten. Eine Wirkung des Follikelhormones auf den normalen, nichtgraviden Uterus und die Ovarien konnte er nie feststellen.

Clauberg kam zu völlig anderen Ergebnissen wie Hauptstein. Er fand bei Mäusen, denen er 200 bis 10000 ME Follikelhormon injizierte (Hauptstein dagegen nur 700 bis 1400 ME insgesamt), histologisch stärkste Corpus luteum-Bildung. Clauberg macht, gemäß der Haberlandt'schen Auffassung, die Corpora lutea für seine erreichte Sterilität verantwortlich.

Foß gelang es bei Frauen durch Darreichung von je 50000 ME Follikulin, in Abständen von 3—4 Tagen während des ganzen Cyklus gegeben, die Menstruation dauernd hinauszuschieben. Selbst in der 2. Cyklushälfte also nach bereits erfolgter Ovulation konnte er mit höheren Dosen (vom 19. Tag ab alle 2 Tage 100000 ME) eine Aufschiebung der Regelblutung beobachten. 2—7 Tage nach Aussetzen der Injektion tritt die Menstruation normal wieder ein.

Auch Zondek berichtet, daß mit 70000 ME Oestron, zwischen Post- und Praemenstruum gegeben, die Regel um 6—70 Tage aufgeschoben werden kann.

Theoretisch leuchtet die Ansicht Claubergs, der die vermehrte Corpus luteum-Bildung für seine beobachtete Sterilität verantwortlich macht, am meisten ein. Denn wie zu Eingang dieses Kapitels bereits erwähnt wurde, ist das Follikelhormon in der Lage, auf dem Umwege über den Hypophysenvorderlappen, die Bildung der Corpora lutea anzuregen. Die gegenteiligen Ergebnisse Hauptsteins sind vielleicht nur eine Folge seiner geringeren Dosierung. Andererseits wird, wie bereits Seite 16 erwähnt wurde, durch parenterale Follikelhormonzufuhr die Sekretion des follikulotropen A-Faktors des HVL. gedrosselt und damit bleibt die Ovulationsanregung aus. Die Sterilisierung mittels Follikelhormonzufuhr ist also theoretisch durchaus erklärlich und praktisch auch aus-

sichtsreich, doch ist nach den negativen Ergebnissen anderer Autoren wohl mit Recht der Schluß berechtigt:

Der mögliche Sterilisierungseffekt tritt nur bei Behandlung mit sehr hohen Dosen Follikelhormon und bei genügend langer Vorbehandlung auf. Für die Anwendung beim Menschen muß natürlich erst die Unschädlichkeit der erforderlichen hohen Dosis erwiesen sein, die im Hinblick auf die karzinogene Wirkung hoher Dosen (Lacassagne) bezweifelt werden darf.

2. Mit Placentarextrakten.

So sehr die Placenta als Lieferant des Follikelhormones zur Sterilisierung in obengenanntem Sinne geeignet erscheint, so haben doch sämtliche Autoren, die sich mit dem Gedanken einer Sterilisierung mit Placentar-Extrakten befaßten, andere gedankliche Grundlagen und Erwägungen zum Ausgangspunkt ihrer Versuche genommen.

Haberlandt nahm, anknüpfend an die Untersuchungen von Wintz, Herrmann u. a., daß in der Placenta nicht nur das Follikelhormon vorhanden sei, sondern daß auch das ovulationshemmende Corpus luteum-Hormon von den Chorionzotten gebildet wird. Er verfütterte daher weißen Mäusen pro die 0,1—0,5 g Placentatrockenpulver und erreichte so eine 1—3½ Monate dauernde Sterilität.

Fellner verwendete das von Glimm und Wadehn hergestellte Placentarhormon „Feminin", das wahrscheinlich identisch ist mit dem Follikelhormon. Er injizierte Meerschweinchen insgesamt 25—30 ME (50 ME entsprechen etwa einer halben Placenta) und fand alle Tiere für die Dauer der Behandlung steril. Von 30 ähnlich behandelten Kaninchen wurden nur 3 während der Behandlung gravide. Auch bei einem Versuch mit 100 Mäusen, die alle nur eine Injektion erhielten (1—4 ME), wurden nur 3 trächtig nach Zugabe des Bockes. Aus der Beobachtung, daß einige der sterilen Mäuse ein Monat nach dem Deckakt den Nestbau begannen, es dann aber wieder zerstörten, schließt Fellner, daß es zum Follikelsprung und zur Corpus luteum-Bildung gekommen sei, denn der

Nestbau erfolgt ja unter der Corpus luteum-Wirkung. Fellner läßt dabei allerdings die Möglichkeit außer Acht daß es sich dabei auch um die Wirkung eines Corpus luteum persistens handeln könne und er vertritt daher die Ansicht, daß das Feminin, nachdem es den Follikel und das Reifen und Platzen desselben nicht schädigt, also nur das Ei direkt schädigen kann. Die Sterilität mancher Frauen ohne erkennbare Ursache führt er daher auf eine Ueberproduktion des Follikelhormones zurück. Bezüglich der Dosierung äußert sich Fellner dahingehend, daß bei Frauen zur Erreichung einer sofortigen Sterilität täglich 800 ME nötig seien. Nach Ansicht Fellners ist das Feminin auch bei den Versuchen Haberlandts der wirksame Stoff.

Macht, Stickels und Seckinger injizierten Meerschweinchen subkutan Placentabrei und konnten dabei bei den Versuchstieren eine deutliche Oestrushemmung feststellen.

Kovacs ging von der Auffassung aus, daß mit dem Einbruch der Chorionzotten in die mütterliche Blutbahn eine Abwehrreaktion des mütterlichen Organimus einsetze, die sich in der Bildung vou Syncytiolysinen äußert. Durch Zufuhr von Placentabrei suchte nun Kovacs diese Abwehrreaktion künstlich so zu erhöhen, daß eine Eieinnistung von vorneherein unmöglich gemacht wird. Er injizierte Ratten insgesamt je 10 ccm frischen Ratten-Placentabrei subkutan und sah ein Absinken der Fertilität von 99% auf 43%. In einer weiteren Versuchsreihe, in der die Tiere erst 9 Tage post injectionem belegt wurden zeigten sich 14 Tiere von 15 steril, worin jedoch kein Beweis für die von Kovacs vertretene Auffassung über die angebliche Syncytiolysinbildung zu sehen ist.

Lotze injizierte Kaninchen und Meerschweinchen einen Extrakt aus Kaninchen- oder Meerschweinchen-Placenta. Jedes Tier erhielt insgesamt mindestens 7 ccm (täglich 1 ccm). Gleich nach Beendigung der Behandlung wurde der Rammler zugesetzt, der mindestens 14 Tage beim Versuchstier blieb. Nach der subkutanen Behand-

lung war bei den Kaninchen eine Sterilität von 84%, bei den Meerschweinchen eine solche von 90% zu beobachten. Sie dauerte beim Kaninchen längstens 10 Wochen, beim Meerschweinchen 14 Wochen. Die Sektion der Tiere ergab Brustdrüsenentwicklung, Hypertrophie der Uterushörner und Injektion der regionären Uterusgefäße. Intravenöse Applikation zeigte keine Wirkung.

Wenn auch fast alle Autoren über positive Sterilisierungsversuche mit Placentarextrakten berichten können, so gehen doch die Ansichten über den Wirkungsmechanismus sehr auseinander. Die Versuche mit Placentarbrei und Extrakten sind insofern vorsichtig zu werten, als es sich dabei doch um ziemlich unreine Präparate handelt, die vor allem auch eine mehrfache Hormonwirkung entfalten können und die auch durchaus in der Lage sind eine toxische Sterilität zu erzeugen. Lotze beobachtete, trotzdem er ein verhältnismäßig reines Präparat verwendete, bei seinen Versuchstieren Temperaturanstieg, verminderte Freßlust und Gewichtsabnahme. Mit diesen Störungen des Allgemeinbefindens ist natürlich auch die Konzeptionsfähigkeit herabgesetzt.

Die Ansicht Fellners, das aus der Placenta gewonnene Follikelhormon schädige in größeren Dosen das Ei direkt, ist eine, doch sehr unwahrscheinliche Hypothese, die bis heute noch, nach 10 Jahren, der Bestätigung harrt. Seine Beweisführung ist keineswegs zwingend.

IV. Mit dem gonadotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens. (Prolan).

Man nimmt heute an, daß sich der Hypophysenvorderlappen mit mindestens 2 Hormonen hervorragend an den Gestationsvorgängen des weiblichen Körpers beteiligt: mit dem follikulotropen und dem Luteinisierungshormon. Ersteres regt die eigentlichen Keimepithelien an, letzteres nach Smith die Abkömmlinge des Bindegewebes (Thekazellen des Ovars und die interstitiellen Zellen des Hodens). Andere Autoren unterscheiden den Prolifera-

tionsfaktor A und den Luteinisierungsfaktor B. Diese Wirkstoffe kann man durch fraktionierte Extraktion aus dem HVL gewinnen. Aschheim, Zondek u. a. haben jedoch auch im Harn, Blut und anderen Körperflüssigkeiten gonadotrope Substanzen festgestellt, die zum mindesten in der Wirkung mit den Wirkstoffen des HVL identisch sind. Es ist noch umstritten inwieweit diese Substanzen vom HVL selbst stammen.

Aschheim und Zondek isolierten aus Schwangerenharn zwei Stoffe, von denen sie annahmen, daß dieselben aus dem HVL stammen. Es sind dies das follikelanregende Prolan A und das Luteinisierungshormon Prolan B.

Mandelstamm ging von dem Gedanken aus durch Zuführung des Luteinisierungshormones das Ovar zu aktiver Corpus luteum-Bildung anzuregen und damit im Sinne Haberlandts eine Sterilität zu erreichen. Er verwendete Prolan B, das vom Endokrinologischen Institut in Moskau hergestellt worden war und das nur geringe Mengen Prolan A enthielt. Sein Ziel war vor allen Dingen die Wirksamkeit nur einer Injektion festzustellen.

1. Tierversuche.

Mandelstamm injizierte 73 weiblichen Mäusen je 10 ME Prolan B auf einmal subkutan. Zur Prüfung der Verträglichkeit erhielt ein Tier 50 ME, es zeigte daraufhin keine Veränderung des Allgemeinbefindens. Nach viertägiger Isolierung wurden den Weibchen erprobte Böcke zugegeben und 14 Tage bei ihnen belassen. Nach Ablauf von 24 Tagen waren nur 11 Tiere trächtig. Die histologische Untersuchung der Ovarien einiger der sterilen Mäuse zeigte 34 Tage post injektionem massenhaft Corpora lutea und Follikel in den verschiedensten Reifestadien. Als Mandelstamm nach weiteren zwei Wochen wieder auf ein Monat Böcke zugab, wurden von 36 Weibchen 29 gravide. 20 anderen sterilen Tieren verabreichte er ein zweitesmal 10 ME und konnte so die Sterilität auf wei-

tere sechs Oestruscyklen verlängern. Die Würfe nach abgelaufener Sterilität zeigten keinerlei Abnormitäten.

Gebhardt injizierte Kaninchenweibchen den Harn Schwangerer, nachdem er ihn durch Behandlung mit Aether von Giftstoffen befreit hatte. Ohne sonstige krankhaften Veränderungen blieben die Tiere 27—32 Tage steril. Es ist natürlich fraglich ob es sich bei den Versuchen Gebhardts um eine reine Prolan B-Wirkung handelt nachdem der Harn Schwangerer auch nach Aethervorbehandlung noch Prolan A enthält.

Auch Guyer und Pearl fanden bei Kaninchenweibchen eine Sterilität nach Injektion eines Extraktes, der aus getrocknetem Hypophysenvorderlappen hergestellt war. Nach Darreichung großer Dosen fanden sich im Ovar histologisch massenhaft Corpora lutea.

Lediglich Mahnert bestreitet auf Grund seiner Versuche die Möglichkeit einer Prolan-Sterilisierung.

2. Versuche an Frauen.

Anknüpfend an seine Ergebnisse im Tierversuch ging Mandelstamm dann dazu über, die Wirkung des Prolan B auch an Frauen zu erproben.

10 Patientinnen ohne Regelanomalien ovarieller Herkunft, denen aus verschiedenen Gründen Laparatomien bevorstanden und die alle im Alter zwischen 20 und 45 Jahren standen (6 davon waren zwischen 30 und 40), erhielten frisches Prolan B in täglichen Dosen von 100—200 ME mit je eintägigem Intervall subkutan injiziert.

Es erhielten:	5	Patientinnen insgesamt	400 ME,
	1	„ „	800 ME,
	1	„ „	820 ME,
	1	„ „	660 ME,
	1	„ „	900 ME,
	1	„ „	1150 ME.

Die Injektionen wurden an den verschiedensten Tagen des Menstruationsintervalls gegeben und wurden, außer kleinen lokalen Reaktionen und geringem Temperaturanstieg gut vertragen. Bei den Laparatomien, die

2—26 Tage nach der letzten Injektion vorgenommen wurden, wurden gleichzeitig immer Probeexcisionen aus den Ovarien gemacht. Vorher konnte bereits bei 4 Frauen ein Ausbleiben der Regel zu dem erwarteten Termin beobachtet werden und zwar bei einer Frau nach Injektion von 400 ME und bei den übrigen 3 nach 800 und mehr ME.

Histologisch fand nun Mandelstamm in allen Fällen eine Reihe degenerativer Veränderungen im Ovar und dabei besonders im follikulären Apparat. Es fanden sich unvollwertige Eier in teils reifen, teils reifenden Follikeln, die außerdem zum Teil cystische Erweiterungen zeigten. Die Zona granulosa war teilweise aufgelöst und geschwunden. Corpora lutea waren sehr zahlreich vorhanden. Mandelstamm vermutet, daß das Prolan B eine Aenderung der endokrinen Eigenschaften des Follikelsaftes bewirkt, der dadurch die Granulosazellen auflöst. Der so veränderte Follikelliquor verursacht ferner eine defektive Veränderung der Eizelle selbst.

Die Erwägungen, das Luteinisierungshormon des Hypophysenvorderlappens oder, was wohl gleichbedeutend ist, das Prolan B, als das übergeordnete Hormon des luteären Apparates zum Ausgangspunkt einer Sterilisierungsmethode zu nehmen, leuchten ein. Die positiv verlaufenen Tierversuche erhärteten diese theoretischen Grundlagen. Die bei Frauen jedoch beobachteten degenerativen Veränderungen im Ovar verbieten die Uebertragung dieser Versuche auf den Menschen, wenn auch Mandelstamm diese Veränderungen nur für temporär ansieht. Mandelstamm bezweifelt überhaupt die Möglichkeit einer hormonalen Sterilisierung ohne Schädigung des Organismus oder der Nachkommenschaft. Er konnte jedenfalls feststellen, daß die funktionelle Schädigung der Eizelle unabhängig vom Grad der Luteinisierung ist.

V. Mit Insulin und anderen Hormonen.

Gelegentlich anderer Versuche fand Vogt innige Beziehungen zwischen dem Pankreashormon Insulin und

dem Ovarialhormon. Auch Fellner stellte eine enge biologische Verwandtschaft zwischen den beiden Hormonen fest und nannte daher das Ovarialhormon auch „Ovoinsulin". Ueber die Art dieser biologischen Beziehungen äußern sich beide Autoren nicht näher.

Vogt injizierte nun, auf Grund dieser Erkenntnis, weiblichen Kaninchen vier Wochen lang täglich 2—3 mal eine Dosis Trockeninsulin „Schering", die sich jeweils gerade unter der Krampfdosis hielt. Bei der Wirkung seiner Versuche unterscheidet er wie Haberlandt drei Stadien:

1. Das Tier ließ den Bock überhaupt nicht zu,
2. Das eigentliche Stadium der Sterilität,
3. Die Tiere konzipieren wieder normal.

Auch bei Verfütterung von täglich 0,5 ccm Insulin zeigten die Tiere bei einer über 10 Wochen dauernden Behandlung eine Sterilität von 200—271 Tagen Dauer. Histologisch konnte Vogt an den Ovarien der Versuchstiere keine Besonderheiten feststellen, er hält daher die Unfruchtbarkeit für die Folge einer funktionellen Schädigung der Eizelle.

Riddle gelang es schon vorher bei Tauben durch kleine Insulingaben die Ovulation zu hemmen.

Laffont und Schébat injizierten im Verlauf von 9—15 Tagen weiblichen Mäusen täglich 4 Einheiten Insulin. Zur Vermeidung hypoglykämischer Zustände erhielten die Tiere gleichzeitig Traubenzucker. Die Tiere blieben daraufhin auf die Dauer von etwa 2 Monaten steril. Die Untersuchungen des Scheidenabstriches ergaben das Ausbleiben des Oestrus.

Gostimirovic verabreichte 58 weißen Mäusen vier Wochen lang täglich 0,7—1 Einheit Insulin. Die Mortalität bei diesen Versuchen war sehr hoch, denn 30 Tiere gingen im Laufe der Behandlung ein. Von den übrigen Tieren zeigten 8 ein völliges Ausbleiben des Brunstcyklus während der Behandlung, während bei 10 eine Verlängerung des Intervalls auch nach der Behandlung noch beobachtet werden konnte. Eine Sterilität konnte insge-

samt bei 15 Tieren festgestellt werden, über deren Dauer der Autor keine näheren Angaben macht. Im Gegensatz zu Vogt, Florentin und Watrin fand er jedoch wesentliche Veränderungen am Ovar: während der Behandlung: Degeneration vor allem der größeren Follikel und Hyperplasie der Zwischensubstanz, nach der Behandlung: Follikelcysten und nekrotische Corpora lutea.

Cotte und Pallot injizierten zwei jungen weiblichen Ratten $^1/_2$ bezw. 1 Monat lang verschieden hohe Dosen Insulin und fanden dabei eine Verzögerung der Brunst. Histologisch fanden sie mangelhafte Follikelneubildung, atretische Follikel und Schädigung der Primordialeier.

Imparato injizierte 6 Meerschweinchen Insulin und mußte dabei feststellen, daß 4 davon während der Behandlung konzipierten. Die Ovarien der restlichen zwei Tiere waren normal. Die Wirkung des Insulins hängt nach seiner Meinung von der Phase ab, in der sich das Ovar zur Zeit der Injektion befindet.

Migliavacca behandelte drei Frauen (Mehrgebärende) wegen Lungentuberkulose mit Insulin zum Zwecke einer temporären Sterilisierung. Die Frauen erhielten ein Monat hindurch täglich 10 Einheiten. Bei ständig regelmäßiger Periode blieb die eine 13 Monate, die andere 10 Monate steril. Die dritte Frau wurde länger behandelt und wurde vier Monate nach dem letzten Injektionsturnus gravide.

Vogt hat für die Ursache seiner erreichten Sterilität 3 Hypothesen:

1. Die schon erwähnte sogenannte biologische Verwandtschaft des Insulins mit dem Ovarialhormon und damit gleiche Wirkung beider Hormone auf den Generationapparat.
2. Die spermatoxische Wirkung des Insulins, die auch von Wislanski betont wird.
3. Eine Umstimmung des Glykogenstoffwechsels. Das Ei braucht vielleicht einen gewissen Glykogenbestand, der von der Insulinämie abhängt oder die

Uterusschleimhaut braucht Glykogen zur Eieinnistung (welch letztere aber keine primäre Sterilität im Gefolge hätte).

Wenn auch derartige Erklärungsversuche plausibel erscheinen, so liegt doch die Ansicht Gostimirovics näher, der die Insulinsterilität als eine Störung in der Inkretion im Hypophysenvorderlappen wertet, denn Florentin und Watrin konnten beim Meerschweinchen als Folge der Insulinbehandlung kolloidale Degeneration im HVL beobachten.

Letzten Endes bedeutet überhaupt das Einbringen von Insulin in den Mengen, die Vogt angibt, (der ja nach seinen eigenen Worten „eine maximale Ueberschwemmung des Organismus mit Insulin" herbeiführen will), eine schwere Störung in dem so fein abgestimmten Hormonhaushalt des Körpers. Daß selbstverständlich jede derartige Störung des hormonalen Gleichgewichtes die normalen Stoffwechsel-Funktionen des Körpers weitgehend beeinflußen kann und so natürlich auch eine Sterilität verursachen kann, ist wohl überflüssig zu betonen.

In dieser Richtung sind wohl auch die Versuche Döderleins zu werten, der männlichen und weiblichen Meerschweinchen täglich 0,05—0,1 g Tabul. gland. thyreoid. (Merck) verfütterte. Er fand dabei sowohl bei den Weibchen, wie auch bei den Männchen eine Herabsetzung der Fertilität. Nach Aussetzen der Behandlung erfolgte wieder Konzeption. Eine dauernde Schädigung der Nachkommenschaft konnte nicht beobachtet werden. Trotzdem warnt Döderlein vor den Allgemeinschädigungen, die große Thyreoidindosen im Gefolge haben.

Ogawa beobachtete häufig Unfruchtbarkeit und Abort bei Morbus Addisoni und anderen Störungen der Nebennierenfunktion. Es gelang ihm auch durch länger dauernde Adrenalinbehandlung eine Sterilität hervorzurufen, die er allerdings als eine Impotentia coeundi erkannte.

VI. Die antihormonale Sterilisierung.

Die Theorie vom Antagonismus des männlichen und weiblichen Sexualhormones wurde von vielen Forschern aufgegriffen und zum Grundgedanken ihrer Sterilisierungsmethoden gemacht.

Es sind in diesem Rahmen zunächst einmal die Ergebnisse von Parabioseversuchen zu betrachten.

1. Parabioseversuche.

Matsuyama fand bei Herstellung einer Blutsgemeinschaft zwischen zwei verschiedengeschlechtlichen Ratten stets Degenerationserscheinungen am Ovar des weiblichen Tieres, eine Angabe, die auch Mario di Paoli und Pighini bestätigen konnten. Ueber den Einfluß des weiblichen Sexualhormons auf den männlichen Parabionten äußern sich die genannten Autoren leider nicht.

Fels dagegen fand bei Parabiose zweier verschiedengeschlechtlicher Ratten immer eine Degeneration der Hoden, während die Ovarien mikroskopisch stets unverändert blieben. Eine Konzeption und Gravidität des weiblichen Partners kann jedoch nur eintreten wenn die Keimdrüsen des männlichen Parabionten völlig degeneriert sind. Fels bezeichnet daher das weibliche Sexualhormon als das biologisch stärkere.

Wenn auch diese Parabioseversuche keine eindeutigen Resultate ergaben, nachdem in der einen Versuchsreihe das männliche, in der anderen das weibliche Sexualhormon als das biologisch stärkere erscheint, so sprechen die Ergebnisse doch für einen gewissen Antagonismus der Keimdrüsen.

2. Keimdrüsenverpflanzung bezw. Injektion von Hodenbrei.

Reiprich implantierte weiblichen Kaninchen frischen körperwarmen Hoden unter die Bauchhaut. Nach guter Einheilung (13—17 Tage) erfolgte die Zugabe der Böcke. In den ersten Wochen und Monaten ließen die Weibchen bis auf eine Ausnahme, wo gleich eine normale Kopula-

tion erfolgte, den Bock überhaupt nicht zu, sondern machten im Gegenteil selbst Bespringungsversuche. Auch in dem einen Fall kam es nach erfolgter Kopulation nicht zu einer Gravidität. Diese Sterilität dauerte mehrere Monate, bei einem Tier sogar über 1 Jahr. Auch eine Unterbrechung der Gravidität gelang Reiprich bei Kaninchen und weißen Mäusen durch Testikelüberpflanzung, doch ist bei diesen Versuchsergebnissen wohl der Einwand berechtigt, daß es sich dabei um eine reine Operationswirkung handeln kann, denn die Laparatomie (die Gravidität wurde bei Kaninchen immer erst durch Laparatomie festgestellt) genügt wohl allein um eine Gravidität zu unterbrechen.

Pathologisch-anatomisch fand Reiprich bei seinen Versuchstieren stärkste Atrophie der Genitalien (bis auf ein Viertel der normalen Größe). Die Uterusmucosa war atrophisch, die Ovarien zeigten histologisch nur wenige, atretische Follikel und ein stärkeres Ueberhandnehmen des interstitiellen Gewebes und auch die Eier selbst schienen geschädigt.

Scaglione implantierte weiblichen Meerschweinchen unter die Rückenhaut die Hoden von erwachsenen Männchen. 20 Tage später wurden die Männchen zugegeben. Während Kontrollweibchen nach 76—121 Tagen gebaren, warfen die Versuchstiere erst nach 115—160 Tagen. Andere Tiere, denen dreimal hintereinander in Abständen von 20 Tagen Hoden implantiert worden waren, warfen 156—178 Tage nach der letzten Verpflanzung oder blieben die ganze Beobachtungszeit (7—8 Monate) steril. Histologisch fand Scaglione keine Veränderungen an Uterus und Ovarien.

Panizza berichtet über arteigene, intraperitoneale Hodenimplantation bei Meerschweinchen, denen 15 Tage post injectionem 14 Tage lang das Männchen beigegeben wurde. Während die Verpflanzung von unreifem Hoden oder nur einem reifen Hoden keine eindeutigen Ergebnisse zeitigte, blieben von 31 Meerschweinchen, denen 2 reife

männliche Keimdrüsen implantiert worden waren, 25 kurze Zeit steril. Ueber die Dauer äußert sich Panizza nicht.

Auch an männlichen Tieren suchte Reiprich den Antagonismus der Sexualhormone nachzuweisen, indem er männlichen Kaninchen, deren Fruchtbarkeit erwiesen war, 1—4 Ovarien implantierte. Von 30 danach beobachteten Kopulationen blieben 20 erfolglos; diese Unfruchtbarkeit dauerte längstens 3 Monate. Histologisch zeigten diese Tiere je nach der verabreichten Menge, Degeneration der Spermien oder Rückbildung der Samenkanälchen und Stillstand der Spermiogenese.

Andere Autoren verwendeten die komplexe, zu einem Brei verriebene Hodensubstanz zu ihren Versuchen:

So injizierte Venema weiblichen Kaninchen intraperitoneal Hoden und Nebenhoden, die zu einem Brei zerkleinert dann mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, nach dreistündiger Abkühlung filtriert und dann erst verwendet wurden. Von drei Versuchstieren zeigten zwei eine anfängliche Belegungsverweigerung und anschließend eine etwa zwei Monate dauernde Sterilität. Das dritte Weibchen konzipierte zwar normal, warf aber 7 tote Junge.

Mabuchi injizierte weiblichen Ratten jeden 2. Tag eine Emulsion von arteigenen, sowie auch artfremden Hoden, insgesamt bis zu 20 Injektionen. Er fand in den Ovarien der so behandelten Tiere eine Atresie der großen Follikel, Ausbleiben des Follikelsprunges, Stillstand der Corpus luteum-Bildung und Unterbrechung der Neubildung interstitieller Drüsen.

Kovacs injizierte in einer Versuchsreihe 6 weiblichen weißen Ratten 14 Tage hindurch jeden 2. Tag 1 ccm eines Breies, den er aus Hoden und Samenblasen herstellte. Von Anfang des Versuches an waren die Weibchen mit fruchtbaren Männchen beisammen, sie wurden auch alle innerhalb der ersten vier Tage befruchtet. In einer weiteren Versuchsserie wurden die Männchen erst 9 Tage nach Beginn der Injektionen zugegeben. Alle 5 Tiere blieben diesmal steril und warfen erst wieder 1—3 Monate nach Beendigung der Behandlung.

Guyer und Pearl injizierten weiblichen Kaninchen und Ratten eine Emulsion getrockneter Nebenhoden vom Stier und erreichten so bei 6 Tieren eine Sterilität von 6 Monaten Dauer.

Neumann verabreichte weiblichen Mäusen mit einer Injektion 1—10 Hoden, die, von kräftigen Männchen gewonnen, in Ringerlösung zu einem Brei verrieben wurden. Bei Behandlung mit geringen Hodenmengen (1—3 Testikel) war keine Unfruchtbarkeit zu erzielen während nach Einspritzung von 2—6 Hoden 5 Tiere von 20 auf die Dauer von 35—47 Tage steril blieben. Von 30 weiteren Mäusen, denen 8—10 Testikel injiziert worden waren, wurden zur normalen Zeit nur 7 Weibchen trächtig, nachdem sie das Männchen am 5.—10. Tag post injectionem zugesetzt bekamen. Die übrigen 23 Tiere blieben 33—93 Tage steril. Außerdem beobachtete Neumann bei den sterilen Tieren ein ausgesprochen störrisches, kampflustiges Verhalten dem Bock gegenüber, ja selbst Totbeißen desselben war keine Seltenheit. Neumann faßt dieses Verhalten als typischen antihormonalen Effekt auf.

Auch Lange steigerte in seinen Versuchen, die er an weiblichen weißen Mäusen durchführte, die Menge der injizierten Hodensubstanz von 1—2 auf 12—14 Hoden. Er kam bei seinen 18 Versuchstieren trotz der teils sehr hohen Dosis zu keinem einwandfreien Ergebnis in Bezug auf eine hormonale Sterilisierung, obwohl einige der Tiere für kurze Zeit steril blieben. Auch er beobachtete häufig Beißereien zwischen den Tieren als männlich-hormonalen Effekt.

3. Injekton von gereinigten Testikelextrakten.

Um dem Einwand zu begegnen, es handele sich bei den Implantationsversuchen und den Hodensubstanz-Injektionen um eine reine Eiweißwirkung, verwendeten mehrere Autoren dann gereinigte Hodenextrakte bezw. Handelspräparate.

So benützte Lotze einen alkoholischen Extrakt aus frischen Hoden, von dem er Kaninchen 14 ccm und Meer-

schweinchen insgesamt 7 ccm in mehreren Sitzungen injizierte. Er erzielte so eine Sterilität, die bei Kaninchen längstens 12 und bei Meerschweinchen 14 Wochen dauerte. Die Injektionen hatten allerdings Temperaturanstiege, Gewichtsverluste und Verminderung der Freßlust zur Folge. Kombinierte Injektionen von Hodenextrakt + Schwangerenserum und von Hodenextrakt + Placentaextrakt + Schwangerenserum zeigten ähnliche Ergebnisse mit den gleichen, obenerwähnten Allgemeinerscheinungen.

Aiello-Rabboni injizierte weiblichen Kaninchen subkutan und intravenös einen Hodenextrakt. Nach den subkutanen Injektionen resultierte eine Sterilität von 5—13 Wochen, bei den intravenösen eine solche von längstens 16 Wochen. Artfremde Injektionen (vom Meerschweinchen) blieben ohne Erfolg. Aiello-Rabboni erklärt diese Sterilität durch artspezifisch immunisatorische Wirkung der Spermatozoen bedingt und nicht durch Hormonwirkung. Die Spermatoxine wies er durch Agglutination von Spermatozoen im Scheidensekret nach.

Brouha und Simonnet injizierten juvenilen weiblichen Ratten täglich einen fettlöslichen Hodenextrakt. Sie konnten danach Uteruswachstum, Ovarienschwellung ohne reife Follikel und gelbe Körper, vorzeitige Pubertät und bei kastrierten Ratten bereits nach einer Injektion Oestrus beobachten.

Nach all diesen von Versuchen richtet sich nun das Hauptaugenmerk auf die Versuchsergebnisse mit den gereinigten, handelsüblichen Testikelextrakten, bei denen der unspezifische, toxische Faktor wohl kaum mehr eine Rolle spielt.

Reiprich injizierte weiblichen Kaninchen bis zu 150 ccm „Testiglandol“ (Chem. Werke in Grenzach) und konnte danach keinerlei Wirkung beobachten. Die gleiche Menge „Testifortan“ (Promonta-Werke) brachte bei den Versuchstieren wenigstens die Gravidität zur Rückbildung. Auch Versuche mit einem weiteren, von dem Internisten Wagner (Breslau) hergestellten reinen Testikelextrakt

verliefen völlig ergebnislos im Sinne einer Sterilisierung. Der Versuch bei zwei Frauen die Gravidität durch Injektionen mit obengenannten Präparaten zur Unterbrechung zu bringen, mußten bedauerlicherweise aus äußeren Gründen vorzeitig unterbrochen werden.

Auch Neumann verwendete „Testifortan“ und „Erugon“ (I.G.-Farben). Die Präparate erwiesen sich nicht wirksamer als die Hodenimplantationen, er fand sogar eine gewisse Giftwirkung des „Erugon“ (Exitus des Versuchstieres).

Lange konnte diese Ergebnisse bestätigen. Von seinen 18 Versuchsmäusen, die er mit „Erugon“ behandelte (insgesamt 3—4 Hahnen-Einheiten innerhalb von 3 Wochen pro Tier), gingen 8 während der Behandlung zugrunde. Von den restlichen 10 Tieren zeigten nur 6 eine Sterilität, die aber nur um wenige Tage die Unfruchtbarkeit überdauerte, die auch bei unbehandelten Kontrolltieren immer wieder beobachtet werden kann. Auch Lange kommt zu dem Schluß, daß die Handelspräparate keine größere Wirksamkeit besitzen als die implantierten Hoden. Als möglichen hormonalen Effekt konnte er lediglich wieder Beißereien mit den zugesetzten Männchen beobachten.

Den gleichen hemmenden Einfluß, den das männliche Sexualhormon auf den weiblichen Organismus besitzen soll, soll nun auch umgekehrt das weibliche Geschlechtshormon auf den männlichen Organismus ausüben.

So injizierte Reiprich fruchtbaren männlichen Kaninchen im Verlauf von 6—14 Tage insgesamt 1000—3000 ME Progynon. Er beobachtete nach dieser Behandlung eine Unfruchtbarkeit von $^2/_3$ der Versuchstiere auf längstens 3 Monate. Diese Sterilität äußerte sich nicht in einer Beeinträchtigung der Konzeptionsfähigkeit, sondern in einer reinen Beeinflußung der Fruchtbarkeit, denn es wurden 30 Kopulationen beobachtet. Histologisch fand Reiprich ein Sistieren der Spermiogenese, aber auch in Fällen, in denen noch Spermien vorgefunden wurden, bestand eine Unfruchtbarkeit, die wahrscheinlich somit auf eine Degeneration der Spermatozoen zurückzuführen ist.

Neumann gab männlichen Mäusen bis zu 5150 ME und Kaninchen bis zu 40000 ME Follikelhormon. In den wenigen positiven Fällen seiner Versuchsreihe dauerte die Sterilität nie länger als 3—4 Monate.

Rodecourt berichtet von einem Apotheker, der im Verlauf von 98 Tagen insgesamt 45000 ME Progynon zu sich nahm, das entspricht einer täglichen Dosis von 462 ME. Der gewünschte Erfolg trat jedoch nicht ein, im Ejakulat wimmelte es von sich lebhaft bewegenden, normalen Spermatozoen.

Ueberblickt man die Ergebnisse der Versuche einer antihormonalen Sterilisierung so ist es zunächst angezeigt, die Implantationsversuche und auch die Experimente mit Injektionen der komplexen Keimdrüsensubstanz gesondert zu betrachten. Für sie gilt das bereits auf Seite 12/13 Ausgeführte. Unsere ganze Aufmerksamkeit wendet sich vielmehr den Versuchen zu, die mit reinen Keimdrüsenextrakten vorgenommen wurden, denn ihnen kommt erhöhte Beweiskraft zu. Leider zeitigten sie jedoch alle negative oder nur höchst zweifelhafte Ergebnisse, die die Theorie vom Antagonismus der Sexualhormone keineswegs erhärten, sondern sie vielmehr als unwahrscheinlich erscheinen lassen. Eine Unwirksamkeit der verwendeten Präparate wird man jedenfalls nicht für den negativen Ausfall der Versuche anschuldigen können. Aber selbst wenn es gelingen sollte, auf diese Art und Weise einen hormonalen Effekt zu erreichen, so kann sich derselbe ja schließlich nur in einer Umstimmung des gesamten Organismus nach der Seite des anderen Geschlechtes hin äußern, damit würden auch die von Reiprich, Lange u. a. beobachteten Bespringungsversuche der Weibchen eine Erklärung finden. Gerade diese Tatsache jedoch läßt diese Methode der temporären Sterilisierung beim Menschen als ungeeignet erscheinen, denn das Ziel ist ja nicht eine Vermännlichung bezw. Verweiblichung, sondern nur eine vorübergehende Aufhebung der Gestation.

B. Spermatoxische Sterilisierung.

Bereits Landsteiner fand 1899 im Serum weiblicher Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion von Stiersperma Antikörper gegen die betreffenden Spermatozoen. Dunbar konnte bereits vorher das antagonistische Verhalten der Keimzellen untereinander und anderen Körperzellen gegenüber serobiologisch nachweisen. Metschnikoff gelang es mit derartigem spermatoxinhaltigem Meerschweinchenserum Kaninchensperma rasch zu immobilisieren. Auch Metalnikow wies um die gleiche Zeit Spermatoxine im Blutserum nach. Wenige Jahre später konnte Adler beim Meerschweinchen nicht artspezifisch (auch gegen Kaninchenspermien) wirkende Autospermatoxine feststellen und Fitzgerald konnte derartige Antikörper mit Hilfe der Komplementbindungsreaktionen nachweisen.

Diese Erkenntnisse machten eine Reihe von Autoren zum Ausgangspunkt ihrer Versuche:

So erzeugte Tuschnoff durch aktive Spermaimmunisierung mittels Injektionen von Menschensperma beim Kaninchen eine temporäre Sterilität.

Dittler injizierte weiblichen Kaninchen innerhalb von 6—28 Tagen insgesamt 2,0—5,0 ccm arteigenes, frisches Ejakulat in die Ohrvene. Er erreichte so eine Sterilität von einer Dauer bis zu vier Monaten. Die auf gleiche Art ausgeführten Injektionen von artfremdem menschlichen Sperma blieb, im Gegensatz zu den Versuchsergebnissen Tuschnoffs, ohne Erfolg. Dittler kontrollierte gleichzeitig die Spermatoxinwirkung durch serologische Untersuchungen und fand nach einer bestimmten Behandlungsdauer beschleunigte Agglutination und Bewegungseinschränkung der Spermatozoen im hängenden Tropfen. Die Untersuchung der Ovarien ergab ungehemmte Ovulation.

McCartney injizierte Albinoratten subkutan in viertägigen Intervallen eine Suspension von Rattenspermatozoen (insgesamt bis zu 3 ccm). 21 Tage nach der

letzten Injektion fand die Paarung statt und die Tiere zeigten sich 2—22 Wochen steril. Als Ursache dafür erkannte McCartney die Anwesenheit von Spermatoxinen im Uterus- und Vaginalsekret, die die Spermien agglutinieren. Die Ovulation war ungestört.

Calderini und Segre injizierten weiblichen Meerschweinchen arteigenes Sperma + physiologische Kochsalzlösung. 2 Tage nach Abschluß der Behandlung wurde das Männchen, von dem das Sperma stammte, auf 11 Tage zugegeben. Daraufhin stellte sich in 66% der Fälle eine Sterilität von längstens 2 Monaten Dauer ein, die nach Ansicht der Forscher durch eine Immunitätsreaktion verursacht ist. Die spermatoxische Wirkung ließ sich durch Bluttransfusion nicht auf andere Weibchen übertragen.

Fogelson injizierte weißen Ratten in viertägigen Intervallen je 100000—300000 arteigene und artfremde Spermatozoen. Er erzielte damit nicht nur bei der Behandlung mit arteigenem Sperma eine Sterilität von 6—22 Wochen, sondern auch bei Injektion von Menschensperma blieben die Tiere 3—26 Wochen lang unfruchtbar. Eine Differenz in der Agglutination zwischen Normal- und dem Immunserum konnte Fogelson nicht feststellen.

Castoro führte seine Versuche an Hunden, Ratten und Kaninchen mit Meerschweinchensperma aus. Er erreichte zwar eine temporäre Sterilität, die jedoch mit einer proteinogenen Kachexie einherging.

Kostromin und Kartashew injizierten weiblichen Kaninchen und Meerschweinchen lebende und abgetötete artfremde Spermatozoen. Die Sterilisierung gelang bei den mit lebenden Spermien behandelten Tieren besser als bei den Tieren der anderen Versuchsgruppe.

Auch Jarcho behandelte weibliche Kaninchen mit lebenden und toten arteigenen und artfremden (Meerschweinchen und Schaf) Spermatozoen. Die Tiere erhielten alle zwei Tage eine steigende Dosis von 1, 2, 4, und 6 ccm einer Aufschwemmung, die pro ccm 30 Millionen Spermien enthielt. Von 11 Tieren blieben 5 auf die Dauer

von über 6 Monaten und ein Tier nur 57 Tage steril während vier Tiere vorzeitig starben. Auch von den mit abgetöteten Spermatozoen behandelten 12 Kaninchen gingen vier während der Behandlung zu Grunde. Alle übrigen Tiere waren 97—188 Tage steril. In einer weiteren Versuchsreihe injizierte Jarcho dann einen mit Kochsalz oder Alkohol vorbehandelten Extrakt aus Schafspermatozoen und fand darauf eine Sterilitätsdauer von $1^1/_2$ —2 Monaten während ein mit Natriumhydroxyd vorbehandelter Extrakt eine Unfruchtbarkeit für die Dauer von vier Monaten hervorrief. Eine Differenz der Spermatoxizität zwischen Normal- und Immunserum konnte Jarcho nicht feststellen ebenso auch keine Spermatoxine im Vaginalsekret. Die Ovarien der Tiere waren ohne jeglichen Befund. Der Forscher führt daher die Sterilität auf eine nichtspezifische Proteinkörperwirkung zurück.

Ardelt injizierte 14 weiblichen Kaninchen subkutan Bullensamen in 2—6 tägigem Intervall, insgesamt 600 Millionen Spermien. Drei Tage nach der letzten Injektion wurde der Bock zugegeben, den die Weibchen jedoch nicht zuließen. Die Probelaparatomie bei einem der Tiere zeigte keinerlei pathologischen Befund. Nach etwa zwei Monaten nahmen die Tiere den Bock an, blieben jedoch bis zum Tag der Veröffentlichung (9 Monate) steril.

Uchigaki zerschnitt Nebenhoden von Albinoratten, mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und dann filtriert, injizierte er dieses Präparat in die Bauchhöhle weiblicher Albinoratten. Bei 9 von 12 Versuchstieren resultierte eine Sterilität von 64—112 Tagen Dauer. Im Serum konnte eine deutliche Spermatoxizität nicht nachgewiesen werden. Ebenso erzielte Uchigaki bei 6 von 7 weiblichen Albinoratten, die eine Emulsion von Rindersperma injiziert erhielten, eine 27—62 Tage dauernde Sterilität. Histologisch fand sich am 2. Tag nach Beendigung der Behandlung in den Ovarien Atresie von zahlreichen Graaf'schen Follikeln und fettige Degeneration der Epithelzellen der Uterusmucosa. Die 1—2 Wochen später vorgenommene mikroskopische Untersuchung zeigte ein

weiteres Ueberhandnehmen der Follikelatresie, lediglich die Primordialfollikel bewiesen eine große Widerstandskraft. Auch die Degeneration der Schleimhautepithelzellen war weiter fortgeschritten und erst nach etwa 8 Wochen war wieder eine Rückbildung zum Normalen im Ovar zu beobachten.

Nach diesen Tierversuchen ging eine Reihe von Autoren dazu über, diese Sterilisierungsmethode auch am Menschen zu erproben.

Naiditsch injizierte 30 Frauen innerhalb eines Monats in 6—10 Sitzungen Rindersperma in steigenden Dosen und zwar pro kg Körpergewicht 1 Milliarde Spermatozoen. Bei 92% der Frauen konnte er daraufhin eine Sterilität von $2^1/_2$ Monaten feststellen. Die Injektionen waren von vorübergehenden geringen Allgemeinerscheinungen begleitet (Fieber, Schüttelfrost, Uebelkeit, Herpes labialis).

Schultz schildert den Fall einer 25jährigen, die achtmal nacheinander gravide geworden war und die durch einige reizlos vertragene Spermaeinspritzungen ungefähr ein Jahr lang steril blieb. Seine Methode war folgende: Das frische Sperma wird zunächst durch Zusatz der gleichen Menge 5%iges Phenol keimfrei gemacht und in Ampullen aufbewahrt. 5 Injektionen von je 2—3 ccm täglich genügen um den sterilisierenden Effekt hervorzurufen. Die Einspritzung in die Glutaei wird gewöhnlich reizlos vertragen.

Auch Baskin erreichte auf diese Art bei Frauen eine Sterilität, die etwa ein Jahr lang anhielt.

Levin dagegen lehnt nach seinen Erfahrungen, die er an 7 Fällen sammeln konnte, diese Art der Steriliesierung bei Frauen aus folgenden Gründen ab: Unsichere Keimfreiheit des Spermas, ungenügende Menge des Materials, Libidoschwächung der Frau und endlich Proteste von seiten des Mannes (Coitus interruptus).

Die Mehrzahl der Autoren führt die erreichte Sterilität auf die Anwesenheit von Spermatoxinen im Blutserum der behandelten Tiere zurück (Dittler, Calderini

und Segre, Uchigaki, McCartney, Ardelt), da es ihnen gelungen war durch Seroreaktionen und Untersuchungen des Genitalsekretes diese Antikörper nachzuweisen. McCartney konnte sogar das Ansteigen des Spermatoxingehaltes im Uterus- und Vaginalsekret proportional der eingespritzten Antigenmenge beobachten. Jarcho, Fogelson, Rosenfeld u. a. dagegen konnten in ihren Versuchen nie eine Differenz in der Agglutination der Spermien zwischen Immun- und Normalserum feststellen. Es ist also noch nicht klar erwiesen ob es sich bei dem Wirkungsmechanismus um eine tatsächliche Immunreaktion handelt.

Auch die Frage der artspezifischen Wirkung der Spermatoxine steht noch offen. Entgegen Ardelts serologischen Untersuchungen, auf Grund welcher er ein artspezifisches Verhalten der Spermaantikörper ablehnt, fand Dittler völlige Unwirksamkeit des Menschenspermas beim Kaninchen.

Jarcho und Castoro machen die unspezifische Proteinwirkung des injizierten Spermas für die Sterilität ihrer Versuchstiere verantwortlich, zumal letzterer bei seinen Tieren Gewichtsverlust und Kachexie und dadurch natürlich eine Verschlechterung der Konzeptionsbedingungen vorfand. Uchigaki fand auch Degenerationserscheinungen im Ovar, während Dittler, Ardelt, McCartney, Jarcho u. a. histologisch völlig normale Befunde der Ovarien erheben konnten.

Rapp und Kohlbrügge gehen in der Frage über die Bildung von Spermaantikörpern noch einen Schritt weiter und behaupten jede Kohabitation wirke gewissermaßen als Spermainjektion indem die Uterusmucosa des Sperma resorbiert (Vogt) und dann die Bildung von Spermatoxinen einsetzt. So wies Lewitzky serologisch Immunstoffe bei Frauen nach, die bei Virgines fehlten. Die Tatsache weiterhin, daß bei zu häufigen Kohabitationen die Aussicht auf Konzeption geringer wird, scheint diese Annahme ebenfalls zu erhärten. Auch die sogenannten „Kriegs-

schwangerschaften“ lassen sich, nach Meyer auf diese Art erklären: Durch den Fortfall der Spermaaufnahme sinkt der Spermatoxingehalt im Organismus der Frau und bei der nächsten Kohabitation findet infolge des Mangels an diesen Antikörpern umso leichter eine Konzeption statt. Analog könnte man schließlich die Ursache vieler steriler Ehen begründen indem man einfach, infolge zu häufiger Kohabitationen, eine Spermaimmunität annimmt. Trotzdem ist wohl hier der Einwand berechtigt, daß es sich dabei, selbst wenn man die angebliche Resorption des Spermas durch die Uterusschleimhaut als Tatsache hinnimmt, nicht um eine parenterale, sondern um eine enterale Zufuhr handelt, die doch die Bildung derartiger Antikörper im Blut ausschließt.

Nach Würdigung all dieser Gesichtspunkte ergibt sich also, daß auf dem Wege der parenteralen Spermazufuhr eine Sterilisierung durchaus möglich ist, die aber, wie auch Jarcho bereits betonte, noch keine restlose Erklärung gefunden hat. Bei Frauen ist sie überdies in dieser Form praktisch schlecht durchzuführen.

C. Medikamentös-chemische Sterilisierung.

Die Grundlage zu den in vorhergehenden Kapiteln geschilderten Sterilisierungsmethoden bilden exakte theoretische Erkenntnisse und Erwägungen. Ganz anders ist der Fall gelagert bei den, in diesem Abschnitt zu erläuternden, Methoden der medikamentösen und chemischen Unfruchtbarmachung, wenn wir darunter die Sterilisierungsmethoden verstehen, die allein auf der Darreichung von Stoffen beruhen, die nicht hormonalen Ursprungs sind. In manchen Fällen werden wir auch hier im Grunde Störungen des hormonalen Gleichgewichtes als Ursache der Unfruchtbarkeit erkennen, denn der Generationsvorgang ist nun einmal streng an den Hormonhaushalt gebunden, in den meisten Fällen finden wir aber doch eine reine Giftwirkung auf die Fortpflanzungszellen als Ursache.

I. Mit Fettzerfallsprodukten.

Kudrjasov fand, daß die Zerfallsprodukte gewisser Fette einen sehr wirksamen sterilisierenden Stoff enthalten, der nach seiner Ansicht die Implantation des Eies verhindert, oder bei bereits stattgefundener Eieinnistung die Resorption des Embryo veranlaßt. Dieser sterilisierende Faktor wird auf folgende Art gewonnen: Geschmolzenes Schweinfett wird unter sterilen Verhältnissen, bei Anwesenheit von Luftsauerstoff und unter bestimmter Temperatur der Zersetzung ausgesetzt. Licht beschleunigt den Zerfall und die Bildung des Stoffes. Auch bei Verseifung der technischen Oleinsäure fand sich der Faktor in dem nicht verseiften Anteil. Je nach der Zeit, der das Fett der Zersetzung ausgesetzt wurde, zeigte sich auch verschieden starke Wirksamkeit. So konnte erst nach einem 18 Monate dauernden Zerfallsprozeß in 82% der Fälle eine Verhinderung der Implantation beobachtet werden.

Kudrjasov führte seine Versuche an weiblichen Ratten und Kaninchen aus und untersuchte die Wirkung vor allem an einer großen Reihe histologischer Präparate. Er fand dabei keinen schädlichen Einfluß auf das Ovar. Die Ausbildung von reifenden Follikeln und Corpera lutea erfolgte ohne Störung. Auch die beobachtete Unterbrechung der Gravidität stand in keinem Zusammenhang mit einer etwaigen Degeneration der Corpora lutea. Da der Genitalcyklus im Anschluß an die Unterbrechung der Gravidität auch keine Störung erleidet, glaubt Kudrjasov eine Störung der Hypophysenvorderlappenfunktion ausschließen zu müssen. Amerikanische Autoren vermuteten, der sterilisierende Stoff in den Fetten zerstöre das Vitamin E, doch konnte Kudrjasov den Gegenbeweis antreten, indem er Ratten, die nach seiner Methode sterilisiert worden waren, völlig Vitamin E-frei ernährte, wobei die Tiere trächtig wurden. Ein Vitamin E-Mangel ist also nach seiner Ansicht nicht für die Sterilität verantwortlich zu machen. Aber auch die von ihm angenommene Verhinderung der Eieinnistung ist eine Hypothese, die noch

des Beweises harrt. Auf jeden Fall wäre eine mögliche funktionelle Schädigung der Keimzellen noch in Betracht zu ziehen.

II. Mit Jod.

Adler verabreichte männlichen und weiblichen Meerschweinchen und Kaninchen Jod in Form von Natrium jodo-albuminatum und Peptonum jodatum, wobei er bemüht war anaphylaktische Erscheinungen zu vermeiden. Obwohl die Zeugungsfähigkeit der Versuchstiere vorher erwiesen war, blieben sowohl die Männchen als auch die Weibchen für die Dauer der Behandlung steril, trotzdem sie normal kohabitierten. Bei zeitweiliger Unterbrechung der Behandlung wurden die Tiere bald wieder gravide bezw. deckten mit Erfolg. Eine Untersuchung der Keimdrüsen der Versuchstiere während der Joddarreichung zeigte keinerlei pathologischen Veränderungen, nur bei Verfütterung höherer Joddosen war bei den Männchen eine hochgradige Herabsetzung der Spermatogenese zu beobachten. Die mittlere Dosis, die zur Sterilität führte, betrug 0,08 g Jodkali pro kg Körpergewicht, 10 Tage lang gegeben. Auch Wislanski stellte bei seinen Versuchstieren bei Behandlung mit Natrium jodatum eine kurzdauernde Unfruchtbarkeit fest.

Auf Grund seiner Untersuchungen schreibt Adler seine Ergebnisse einer funktionellen Schädigung der Fortpflanzungszellen zu. Er läßt jedoch die Möglichkeit offen, daß die von ihm erreichte Sterilität primär auf einer Schildrüsenstörung und sekundär auf einer daraus resultierenden Ovarialschädigung beruhe. Der Wirkungsmechanismus bei seinen Versuchen wäre also mit dem bei den Versuchen Döderleins (Seite 27) etwa gleichzusetzen. Der hormonale Zusammenhang zwischen Thyreoidea und den Keimdrüsen steht ja fest (Keimdrüsenatrophie bei Basedow).

III. Mit Diaethylin.

Diaethylin, ein Diaetyläther des Glycerins ($CH_2—OC_2H_5—CHOH—CH_2—OC_2H_5$) ist das Lösungsmittel des von

der I.G.-Farben hergestellten Testikelextraktes, den Lange in seinen Versuchen (Seite 33) verwendete. Pharmakologische Untersuchungen von Schübel und Gehlen ergaben, daß es neben einem stark narkotischen Effekt, wie das Glycerin auch eine wasserentziehende Wirkung entfaltet. Um einen eventuellen Sterilisierungseffekt dieses Lösungsmittels ausschalten zu können und um so den spezifischen Anteil des Testikelextraktes bei seinen Versuchen zu beweisen, injizierte Lange 10 weiblichen Mäusen eine Lösung von Diaethylin in der Verdünnung 1 : 3 (insgesamt 0,75 ccm Diaethylin + 2,25 ccm Aqua dest. in 15 Tagen.) Ueberraschenderweise zeigten 6 von seinen 10 Versuchstieren eine Sterilität von 30—80 Tagen Dauer. Eine Atrophie des Genitalapparates konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, einige Tiere ließen geringe Gewichtabnahme feststellen. Die Wirkungsweise des Diaethylins ist noch völlig ungeklärt.

IV. Mit Keimgiften.

Obwohl die sogenannten Keimgifte als Sterilisierungsmittel beim Menschen ernstlich nie in Frage kommen können, so können sie jedoch in der Reihe der Stoffe, die einen hemmenden oder destruktiven Einfluß auf die Fortpflanzungszellen ausüben, nicht übergangen werden. Man rechnet zu ihnen die Genußmittel Alkohol, Coffein und Nikotin, ferner einige Metallverbindungen wie Blei, Arsen, Quecksilber u. a.

1. Alkohol.

Ueber die Wirkung des Alkohols auf den Generationsapparat beim Menschen ist nach Bluhm heute folgendes als erwiesen anzunehmen:

1. Der genossene Alkohol ist in der Spermaflüssigkeit nur um weniges geringer als im Blut nachzuweisen.
2. Die Hoden von chronischen, und nach Wellers Beobachtungen auch von akuten Alkoholikern zeigen schwere Schädigungen der Spermatogenese bis zur Azoospermie.

Bluhm fand bei ihren Untersuchungen, die sich über mehrere Generationen von Albino-Mäusen erstreckten (insgesamt 32300 Tiere) keine Verminderung der Fekundität, dagegen eine Herabsetzung der Fertilität (Wurfgröße). Eine Veränderung an den Hoden der mit Alkohol behandelten Tiere konnte sie nicht nachweisen.

Darüber hinaus nehmen viele Autoren eine Schädigung des Alkohols auf die Nachkommenschaft an. Stokkard konnte bei Meerschweinchen nach Alkoholbehandlung eine Schädigung der Nachkommenschaft auf Generationen hinaus feststellen. Bluhm konnte dagegen eine sichere Erbschädigung durch Alkohol beim Menschen nicht nachweisen. Da sich ja der chronische Alkoholismus erfahrungsgemäß häufig auf psychopathischer Grundlage entwickelt, bereitet es erhebliche Schwierigkeiten die ererbte Psychopathie von der möglichen Keimschädigung durch Alkohol abzugrenzen. Schack studierte die Wirkung des Alkohols an der Bevölkerung eines badischen Weinbaustädtchens (3000 Einwohner), in dem der Wein das ungenießbare Brunnenwasser ersetzt. Seit Generationen ist es dort üblich, daß bereits der Säugling und die Schulkinder Wein statt Wasser trinken. Genaue vergleichende Untersuchungen der Kinder dieses Ortes und normaler Durchschnittskinder anderer Orte ergaben keinerlei körperliche oder psychische Minderwertigkeiten der „Alkoholkinder". Auch Rost und Wolf konnten keine nachteilige Wirkung des Alkohols auf die Nachkommenschaft feststellen.

2. Coffein.

Nice beobachtete bei weißen Mäusen nach Coffeinverfütterung erhöhte Fertilität, dagegen jedoch eine vermehrte Jungensterblichkeit und Wachstumshemmung bei der Nachkommenschaft.

Vacca injizierte oder verfütterte zwei Monate lang Hunden Coffein. Als Folge der Behandlung konnte er die Anzeichen chronischer Vergiftung feststellen die sich in Lähmungen, Abmagerung und Ekzemen äußerte. Die

Untersuchung der Hoden zeigte verlangsamte Samenbildung und teils sogar Stillstand der Spermiogenese.

Stieve gab Russenkaninchen eine 2%ige Lösung von Coffein in physiologischer Kochsalzlösung. Nur bei gleichzeitigen äußeren Vergiftungserscheinungen nach längerer Behandlung fand er degenerative Erscheinungen am Hoden (Spermatocyten, Spermatiden, keine reifen Samenfäden) und am Ovar (keine reifenden Follikel und in Rückbildung begriffene degenerierte große Follikel). Bei kleineren Gaben, ohne äußeren Nachweis einer Vergiftung und ohne mikroskopischen Nachweis einer Keimdrüsenschädigung war eine funktionelle Störung der Fortpflanzungstätigkeit festzustellen. Bei so behandelten Männchen war zwar die Potenz in Ordnung, es starben jedoch 74% ihrer Jungen in der ersten Woche post partum. Ebenso gehen 75% der Eier von mit kleinen Gaben Coffein behandelten Weibchen während der Entwicklung in der Gebärmutter zugrunde. Diese Wirkung klingt aber rasch wieder ab. Während der Tragzeit gegeben ist Coffein imstande eine Anzahl von Embryonen intrauterin abzutöten. Stieve kommt zu dem Ergebnis: Coffein schädigt die männlichen und weiblichen Keimzellen, selbst wenn es in Mengen gegeben wird, die keine krankhaften Veränderungen im Gesamtkörper der behandelten Tiere hervorrufen.

3. Nikotin.

Fleig fand, daß Nikotin und Tabakrauch bei Kaninchen zu Abort und schwächlichen, unterentwickelten Jungen führt. Auch Nice beobachtete bei Mäusen, die mit Nikotin und Tabakrauch behandelt worden waren zwar eine erhöhte Fertilität, andererseits jedoch erhöhte Jungensterblichkeit und einen deutlichen hemmenden Einfluß auf das Wachstum der Jungen.

In Gegenden der Tabakindustrie ist es ein vielverbreiteter Glaube, daß das Arbeiten in den Tabakfabriken und das damit verbundene Einatmen von Tabakstaub bei Frauen zu Sterilität führe. Man erzählt, daß Mädchen

nur deshalb in die Tabakfabriken gehen um nicht zu konzipieren. Außerdem steht die Tatsache fest, daß stärker rauchende Frauen relativ häufig unfruchtbar sind. Hofstätter erklärt diese Tatsachen damit, daß einerseits das Nikotin ein sympaticuserregender Stoff ist, der somit auch auf den Uterus wirkt, andererseits aber nur solche Frauen exzessiv rauchen, deren weibliche Charakterzüge von vornherein nur schwach ausgeprägt sind und die dazu durch den Nikotinmißbrauch noch gelitten haben. Eine Konzeption ist aber erfahrungsgemäß schon bei herabgesetztem Sexualempfinden seltener möglich.

4. Arsen.

Als echte Zellgiftwirkung sind wohl die Ergebnisse Kostitchs zu werten, der bei Ratten, die mit sol. Fowleri gefüttert worden waren, schwere Degenerationserscheinungen in den Hoden fand (Vokuolenbildung in den Kernen, Karyorrhexis und stellenweise völlige Azoospermie) während die anderen Organe (Leber usw.) keine Veränderung zeigten. Reynolds fand auch bei Arsen-Arbeitern Azoospermie.

D. Anderweitige Sterilisierungsversuche.

I. Mit Vitamin E-freier Ernährung.

Seit der Entdeckung des Antisterilitätsvitamines E durch amerikanische Forscher nahm man an, daß es, ähnlich den Hormonen, speziell nur auf den Fortpflanzungsvorgang einen Einfluß hat. Der Gedanke liegt daher nahe, durch Entzug des Vitamines E eine Unfruchtbarkeit herzustellen. Korenchewsky konnte diese Annahme bestätigen, indem er männliche Ratten Vitamin E-frei ernährte. Nach zwei Monaten Behandlungsdauer konnte er degenerative Veränderungen an den Hoden feststellen bei gleichzeitigen unbeeinflußten Allgemeinzustand der Tiere (sie unterschieden sich weder in Größe

noch im Aussehen von unbehandelten Kontrolltieren). Allerdings zeigten Vitamin A-frei ernährte Tiere dieselben Veränderungen am Hoden, bei ihnen war aber auch der Allgemeinzustand erheblich beeinflußt. Die Wirkung auf die Keimdrüsen konnte bei letzteren Tieren auch bereits 3 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet werden. (Vergleiche auch Kudojasov Seite 41).

II. Cholin.

Cholin ist ein Abspaltungsprodukt des Lezithins, das bei hydrolytischer Spaltung des letzteren entsteht. Man rechnet es zu den Phosphatiden und es wurde auch im Körper, und zwar vornehmlich in Extrakten der Darmschleimhaut und in Nebennierenrindenextrakten gefunden. Neuerdings wurde ihm auch wiederholt eine hormonähnliche Wirkung zugeschrieben, so bezeichnet es Le Heux als das „Hormon der Darmbewegung", andere nennen es das „gastrointestinale Hormon".

Werner fand nun, daß Cholin in besonders großer Menge in röntgenbestrahlten Organen vorhanden ist und er zog daraus den Schluß, es handle sich bei der Wirkung der Röntgenstrahlen im Organismus unter anderem auch um die Abspaltung von Cholin aus dem Lezithin. Er ging nun daran, durch Behandlung mit Cholin den Effekt der Röntgenstrahlen chemisch nachzuahmen und auf diese Weise gelang es ihm auch mit Injektionen von borsaurem Cholin (reines Cholin zerfällt sehr leicht) eine zeitliche Unfruchtbarkeit bei Kaninchen zu erzielen.

Sommer fand bei Kaninchen und Mäusen nach Encytol (= borsaures Cholin) — Injektionen degenerative Veränderungen an den Ovarien: im Protoplasma vieler Ovula Vakuolenbildung und hydropische Schwellung, ferner Kerndegeneration der gequollenen Follikelepithelzellen.

Wintz injizierte in einer Versuchsreihe 20 weiblichen Kaninchen Encytol in Dosen, die 0,31—1,9 g reinem Borcholin entsprechen, je nach der Menge auf 8—17 Tage verteilt. Drei von vier Tieren, bei denen er die Konzeptionsmöglichkeit nach Cholinbehandlung beobachten wollte,

bleiben scheinbar dauernd steril, während das 4. Tier für $^3/_4$ Jahr unfruchtbar war. Bei der histologischen Untersuchung der Ovarien der restlichen Tiere der Versuchsreihe fand Wintz je nach der verabreichten Menge Cholin eine Schädigung hauptsächlich der reifen und reifenden Follikel und auch der Primärfollikel. Die Follikelepithelien waren dabei oft so zerstört, daß weder von ihnen noch von der Eizelle noch etwas zu sehen war. Die Corpora lutea zeigten sich am wenigsten verändert.

Wislanski schreibt dem „Vagusstoff" Cholin eine spezifische Wirkung auf die Sexualorgane zu. Er fand auch bei seinen Versuchstieren nach Cholininjektionen eine kurzdauernde Sterilität. Sasso dagegen bestreitet die Bedeutung des Cholins für das weibliche Sexualleben und stellt fest, daß es den hormonalen Einflüssen nicht gleichkommt.

Es steht wohl außer Zweifel, daß es sich bei dem Sterilisierungeffekt des Cholins um eine reine Giftwirkung handelt, die schwere Schädigungen des Ovars im Gefolge hat. Eine Kastration mit Cholin wäre wohl möglich, die Möglichkeit einer temporären Sterilisierung ohne Dauerschaden erscheint jedoch sehr zweifelhaft. Bedenklich bei der Cholinanwendung sind auch die von Wintz beobachteten Allgemeinschädigungen (Blutdrucksenkung, Shok, Dyspnoe, Salivation).

III. Mit Serum.

Eine Sterilisierung, die noch der Erklärung harrt, gelang nach vielen Versuchen Wislanski. Er implantierte männlichen Hunden die Ovarien oder die Placenta trächtiger Kaninchen und injizierte das Serum dieser Hunde wiederum weiblichen Kaninchen. Die Folge dieses komplizierten Experimentes war eine kurzdauernde Sterilität (2—3 Wochen) der Kaninchen. Auch Fehlgeburten konnte Wislanski auf diese Weise bei Kaninchen herbeiführen wenn mit den Injektionen in der ersten Woche der Trächtigkeit begonnen wird. Wislanski nimmt an, daß mit der Implantation im Blut des Hundes Giftstoffe gegen

die Trächtigkeit entstehen. Um eine Giftwirkung handelt es sich dabei sicher, aber nach meiner Ansicht wohl auf den gesamten Organismus.

Zusammenfassung.

1. Ergebnisse im Tierversuch.

Eine hormonale Sterilisierung ist gelungen mit dem Corpus luteum-hormon, Follikelhormon, Prolan B und Insulin. Der hormonale Anteil läßt sich jedoch nicht immer gegen die dabei beobachteten Allgemeinschädigungen abgrenzen.

Die Ergebnisse einer antihormonalen Sterilisierung sind sehr fraglich. Eine spermatoxische Sterilisierung ist möglich, doch spielt auch ein toxischer, proteinogener Faktor dabei eine Rolle.

Eine medikamentös-chemische Sterilisierung ist möglich mit Fettzerfallsprodukten, Jod, Diaethylin, Coffein, Arsen und Cholin, doch handelt es sich dabei wohl um echte Keimgiftwirkung.

2. Ergebnisse bei Frauen.

Sämtliche bisherigen Versuche einer hormonalen Sterilisierung von Frauen zeitigten entweder negative, oder höchst zweifelhafte Ergebnisse mit den verschiedensten, nicht beabsichtigten Nebenerscheinungen und Allgemeinschädigungen. Die bisherigen Erkenntnisse auf dem Gebiet des Hormonhaushaltes des Körpers genügen jedenfalls noch nicht, um der Frage einer hormonalen Sterilisierung von Frauen in nächster Zeit erfolgreich näher treten zu können.

Am Schluße der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. Dyroff für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates bestens zu danken.

Literaturverzeichnis.

Adler, L.: Zbl. Physiol. Nr. 16, S. 844, 1913.
American Medical Association: „Die Drüsen mit innerer Sekretion" Aeskulap Verlag Wien-Leipzig 1937. Sammelwerk.
Ardelt, F.: Arch. Gyn. Nr. 145, S. 474—494, 1931.
Aschner, B.: Arch. Gyn. Nr. 102, S. 446—510, 1914.
Bluhm, A.: Münch. med. Wschr. 1930, II, S. 1596—1599.
Cabiglio, B.: Ref. Ber. Bd. 8, S. 290, 1925.
Calderini, G. und Segre, G. V.: Ref. Ber. Bd. 7, S. 529, 1925.
Candela, N.: Ref. Ber. Bd. 18, S. 103, 1930.
Castoro, R.: Arch. Ostetr. Bd. 13, S. 558, 1926.
Clauberg, C.: Zbl. Gebh. Nr. 112, S. 4—23, 1935.
Cotte, G. und Pallot, G.: Ref. Ber. Bd. 15, S. 9, 1929.
Dittler, R. D.: Münch. med. Wschr. 1920, Nr. 52, S. 1495—1496.
Döderlein, G.: Arch. Gyn. Nr. 133, S. 680, 1928.
Fellner, O.: Med. Klin. 1927, Nr. 40.
Fels, E.: Med. Klin. Nr. 14 S. 557, 1929.
Fogelson, S. J.: Ref. Ber. Bd. 10, S. 458, 1926.
Foß, G. L.: Brit. Med. Journ. Nr. 3991, 1937.
Fraenkel, L.: Arch. Gyn. Nr. 75, S, 443, 1905.
Frizzi, L.: Ref. Ber. Bd. 17, S. 808, 1930.
Gebhardt, L.: Ginek. polska 10, S. 792—801.
Geiger, H.: Zbl. Gyn. 1934, S. 2063—2069.
Gley, P.: Ref. Ber. Bd. 14, S. 360 u. S. 354, 1928, Ref. Ber. Bd. 15, S. 640, 1929.
Gostimirovic: Arch. Gyn. Nr. 144, Kongr. Ber. II, S. 322—326 u. S. 361—381.
Greil, A.: Zbl. Gyn. 1925, Nr. 49, S. 227—236.
Guyer, M. F. und Pearl, E. C.: Physiol. Zoöl. Nr. 6, S. 253—288, 1933.
Haberlandt, L.: „Die hormonale Sterilisierung des weiblichen Organismus". Gust. Fischer, Jena 1931.
Hauptstein, P.: Endokrinol. Nr. 10, S. 321—328, 1922.
Hofstätter, R.: „Die raucheude Frau", Hölder-Pichler-Tempski A. G. Leipzig 1924.
Horneffer, L. und Meyerhoff, K.: Zbl. Gyn. 1931, S. 473—476.
Jarcho, J.: Ref. Ber. Bd. 16, S. 148, 1929.

Imparato, J. E.: Ref. Ber. Bd. 15, S. 770, 1929.
Kennedy, W. P.: Ref. Ber. Bd. 10, S. 555, 1926.
Knaus, H.: Pflügers Archiv Nr, 203, S. 394, 1924.
Kohlbrügge: Arch. Ent. Mechan. Nr. 35, S. 165, 1912.
Köhler, R.: Zbl. Gyn. 1924, II, S. 2424—2432.
Korenchewsky, V.: Proc. roy. Soc. Med. 26, S. 1187, 1933.
Kostitch und Verbitzki: Compt. rend. Soc. Biol. Paris 1927, S. 999.
Kovacs, F.: Ref. Ber. Bd. 9, S. 543 u. S. 661, 1926.
Krämer, G. O.: Arch. Gyn. Nr. 154, S. 459—491, 1933.
Kudrjasov, B.: Ginekol. Nr. 3, S. 3—13, 1934 (Ruß.).
Lacassagne, A.: Etude comparative de l'action cancérigène de certaines hormones oestrogènes. Bericht vom 2. Internation. Kongreß für Krebsforschung und Krebsbekämpfung. Brüssel 1937, II.
Landsteiner, Zbl. Bakteriol. Nr. 25, S. 546, 1899.
Lange, C.: „Experimentelle Untersuchungen zur Frage der hormonalen Sterilisierung weiblicher Tiere", Diss. Marburg 1931.
Lange, I.: „Ist eine Sterilisierung weiblicher Tiere durch Follikelhormon möglich", Diss. Marburg 1933.
Limon, M.: Arch. d'anatom. microscop. Nr. 5, 1902.
Lotze, H.: Arch. Gyn. Nr. 156, S. 162, 1934.
Mabuchi, K.: Ref. Ber. Bd. 11, S. 513, 1927.
Macht, A. J., Stickels, A. E. und Seckinger, D. L.: Ref. Ber. Bd. 16, S. 211, 1929.
Mahnert, A.: Zbl. Gyn. 1930, S. 2883—2887.
Maino, M.: Arch. Ist. biochem. ital. Nr. 5, S. 99—110, 1933.
Malinin, M. A.: Med. biol. Z. Nr. 4, S. 63—75, 1928.
Mandelstamm, A.: Zbl. Gyn. 1931, S. 3004—3007, Arch. Gyn. Nr. 151, S. 686—704.
Matsuyama, R.: Frankf. Zeitschr. f. Path. Nr. 25, S. 436.
Mc Cartney, J. L.: Ref. Ber. Bd. II, S. 42, 1924.
Meyer, R.: Zbl. Gyn. 1921, I, Nr. 11, S. 17.
Migliavacca, M. A.: Ann. Ostetr. (ital. Nr. 53, 1931.
Motta, G.: Arch. Ostetr. Nr. 39, S. 24—46, 1932.
Naeslund, J.: Ref. Ber. Bd. 1921, S. 123.
Naujoks, H.: „Das Problem d. temporären Sterilisierung der Frau". F. Enke, Stuttgart 1925.
Neumann, H. O.: Zbl. Gebh. Nr. 101,, S. 352 und S. 568, 1932.
Ogawa, J.: Jap. Journ. Obstetr. Nr. 14, S. 521—543, 1931.
Panizza, P. B: Arch. di Fisiol. Nr. 28, S. 51—68, 1930.
Papanicolaou, G. N.: Ref. Ber. Bd. 10, S. 699, 1926.
Pighini, G. und Paoli, M.: Ref. Ber. Bd. 9, S. 357, 1926.
Reiprich, W.: Münch. med. Wschr. 1931, Nr. 9, S. 343, Arch. Gyn. Nr. 136, S. 417—443, 1929.
Rodecourt, M.: Zbl. Gyn. 1931, S. 3004.
Rosenfeld, S. S.: Ref. Ber. Bd. 11, S. 579, 1927.

Savini: Compt. rend. Soc. biol. Paris Bd. 71, S. 22 u. 106, 1911.
Sasso, E.: Ref. Ber. Bd. 28, S. 606, 1935.
Scaglione, S.: Ref. Ber. Bd. 10, S. 343, 1926.
Schultz, W.: Arch. Gyn. Nr. 156, S. 155—157 u. S. 161, 1933.
Seitz, L. und Wintz, H.: „Unsere Methode der Röntgen-Tiefenbestrahlung und ihre Erfolge". Urban und Schwarzenberg 1920.
Stieve, H.: Zeitschr. mikrosk.-anat. Forschung Nr. 15, S. 599—562, 1928.
Tuschnoff, M. P.: Wiss. Nachr. Kasan, Vet. Inst. 27, 1, 1910.
Uchigaki, U. Sh.: Ref. Ber. Bd. 14, S. 480, 1928.
Vacca, G.: Arch. Farmacol. sper. Nr. 42, S. 62—78, 1926.
Venema, T. A.: Dtsch. med. Wschr. Nr. 42, II, S. 1419, 1916.
Vogt, E.: Med. Klin. Nr. 15, S. 557—558, 1927, Med. Klin. 1929, II, S. 1163—1164.
Waldstein, E.: Zbl. Gyn. Nr. 53, S. 1505, 1929.
Wislanski, K.: Ref. Ber. Bd. 18, S. 117 u. S. 494, 1930.
Wintz, H.: Arch. Gyn. Nr. 110, S. 397.

Lebenslauf.

Ich wurde am 10. Mai 1912 in Nürnberg als Sohn des Ingenieurs Fritz Braster und seiner Ehefrau Elli, geb. Schwemmer geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch trat ich 1922 in die Realschule III meiner Vaterstadt über. Von 1928 ab besuchte ich die Neue Oberrealschule in Nürnberg, die ich 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. In den Jahren 1931 bis 1936 studierte ich an den Universitäten Erlangen und Freiburg i. Br. Medizin. In Erlangen legte ich 1933 die ärztliche Vorprüfung und 1936 das ärztliche Staatsexamen ab. Meine Medizinalpraktikzeit verbrachte ich an der Universitätsfrauenklinik in Erlangen und am Städtischen Krankenhaus in Nürnberg. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 20. Januar 1938.